

L'HÉMOPHILIE B.

(A PROPOS DE 50 OBSERVATIONS)

Travail du laboratoire de coagulation
de l'Institut Pasteur de Lyon et de la Clinique Médicale C
(Professeur Croizat et Professeur Agrégé Revol)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 FÉVRIER 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BURGENSIS - DESGAULTIÈRES Henri

Né le 5 Février 1935 à LYON-3° (Rhône)



L'HÉMOPHILIE B.

(à propos de 50 observations)

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	MM. J. LÉPINE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	M. LEVRAT
Assesseur	L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND
MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique médicale B.....	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires.....	FROMENT
Clinique médicale C.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Clinique chirurgicale A.....	MALLET-GUY
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile....	GUILLEMINE
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail.....	BOURRET
Clinique médicale A.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du premier âge.....	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Clinique chirurgicale C.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phthisiologie.....	BRUN
Clinique traumatologique des membres.....	J. CREYSEL
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique.....	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale.....	P. GIRARD
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	M. GIRARD
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires.....	GALY
Histologie et embryologie	KEHL
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale..	GONIN
Bactériologie	MONNET

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine.....	MM. BERGER
Technologie pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	A. BERTOYE
Physiologie	J.-F. CIER
Physiologie	CHATONNET
Chimie organique et Toxicologie	A. CIER
Pharmacie clinique et Pharmacologie	PERROT

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Médecine

Anatomie pathologique.....	MM. FEROLDI
Chimie biologique et médicale.....	R. CREYSSEL
Anatomie	DUROUX
Thérapeutique	BRETTE
Histologie	DUMONT
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Physique	MORET
Anatomie	A. BOUCHET
Anatomie pathologique	M. TOMMASI
Hygiène	G. RIFFAT
Pathologie expérimentale	M. JOUVET
Hématologie	J. FAVRE-GILLY

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	L. ODDOUX
Chimie analytique	R. MALLEIN
Chimie biologique	J. GRAS
Physique	J.-O. PEYRIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chargés d'enseignement

Obstétrique	J. MATHIEU	Dermatologie et Syphiligraphie	COLOMB
Orthopédie	J. MARION	Médecine légale	COLIN
Médecine générale	GUINET	Médecine du Travail	TOLOT
Médecine générale	M. PONT	Neuro-psychiatrie	J. GUYOTAT
Médecine générale	G. VIGNON	Neuro-psychiatrie	B. SCHOTT
Médecine générale	L. REVOL	Obstétrique	DUMONT
Médecine générale	PLAUCHU	Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	TRAEGER	Urologie	L. DURAND
Chirurgie générale	P. MARION	Médecine générale	A. GARDE
Pathologie chirurgicale	MICHAUD	Médecine générale	A. PERRIN
Chirurgie générale	JAUBERT de BEAUCHEU	Médecine générale	F. LARBRE
Chirurgie générale	J. SAUTOT	Médecine générale	R. MORNEX
Obstétrique	G. GUILLEMIN	Médecine générale	J. NORMAND
Oto-rhino-laryngologie	BURTHIAULT	Chirurgie générale	G. MARET
Pédiatrie	GIGNOUX	Chirurgie générale	J. DESCOTES
Stomatologie	R. FRANÇOIS	Electro-radiologie	J.-L. CHASSARD
Médecine générale	FRÉDEL	Neuro-chirurgie	G. ALLEGRE
Médecine générale	M. DEVIC	Ophtalmologie	R. HUGONNIER
Chirurgie générale	DESPIERRES	Orthopédie	R. FAYSSE
Chirurgie générale	De MOERGUES	Oto-rhino-laryngologie	J. GAILLARD
Chirurgie générale	FRANCILLON	Pneumo-ptisiologie	J.-C. KALB
Chirurgie générale	SAUBIER		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président; CIER, REVOL, FAVRE-GILLY, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

L'HÉMOPHILIE B.

(A PROPOS DE 50 OBSERVATIONS)

Travail du laboratoire de coagulation
de l'Institut Pasteur de Lyon et de la Clinique Médicale C
(Professeur Croizat et Professeur Agrégé Revol)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 FÉVRIER 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BURGENSIS - DESGAULTIÈRES Henri

Né le 5 Février 1935 à LYON-3^e (Rhône)



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde reconnaissance. Je lui dédie ce travail avec toute mon affection.

A MON ONCLE

Il a fait pour moi ce qu'aurait fait mon père, qu'il reçoive mon affection.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MON FILS

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE, A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Lyon

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse sur un sujet qui est dans la tradition de l'école hématologique lyonnaise qu'il a fondée. La plupart des observations proviennent de son service et les examens biologiques ont été effectués au laboratoire de l'Institut Pasteur sous sa haute direction.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de nos sentiments reconnaissants et respectueux.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J.F. CIER

Professeur de physiologie à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Nous avons eu l'occasion d'admirer la clarté
et la précision de son enseignement; il a bien
voulu s'intéresser à notre travail, nous lui exprimons
toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé L. REVOL

Médecin des Hôpitaux de Lyon

Il nous a fait l'honneur d'être de nos juges,
sur un sujet où nous savons sa haute compétence;
il a bien voulu nous confier ses observations; nous
lui en exprimons notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé J. FAVRE-GILLY

Nous le remercions de l'aide très précieuse
qu'il nous a apportée dans le choix et l'élaboration
de ce travail; nous avons admiré l'étendue
de ses connaissances, apprécié à maintes reprises
sa grande courtoisie. Qu'il reçoive ici le témoignage
de notre reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

Aux membres de l'équipe du laboratoire de coagulation
de l'INSTITUT PASTEUR de LYON

A Monsieur THOUVEREZ

Qui a su mettre au point les tests de génération de thromboplastine, et qui a contribué à nous inspirer ce travail en nous apportant une riche bibliographie, avec nos sincères remerciements.

A notre camarade BELLEVILLE

Qui nous a communiqué le fruit de ses patientes études statistiques sur l'hémophilie et la génération de thromboplastine, avec toute notre reconnaissance.

A Mademoiselle CROIZAT et ses collaboratrices

Qui ont exécuté avec patience tous les tests biologiques. Avec toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur POUZET
Monsieur le Docteur BOUVIER
Monsieur le Docteur SAVOYE
Monsieur le Docteur TOURNIAIRE
Monsieur le Docteur VERRIERE
Monsieur le Docteur NOVEL

En témoignage de notre reconnaissance.

A NOS CAMARADES D'INTERNAT de l'Hôpital Saint-Joseph

En témoignage de notre amitié.

A NOS CAMARADES INTERNES du Centre Médico-Scolaire de Montain

A qui nous devons les renseignements cliniques
d'un certain nombre de nos observations, en té-
moignage de notre amitié.

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS ACQUISES SUR L'HÉMOPHILIE B

Nous exposerons ici l'histoire de l'hémophilie, en montrant d'abord comment s'est effectué son démembrement; puis en rappelant les travaux parus à propos de l'hémophilie B année par année. Nous étudierons ensuite les caractères du facteur anti-hémophilique B et les conséquences de son déficit dans les cas pathologiques.

I. — HISTORIQUE

1°) Démembrement de l'hémophilie

L'hémophilie fut le terme longtemps utilisé pour désigner toute diathèse hémorragique, congénitale ou acquise, caractérisée par un trouble de la coagulation sanguine.

Il faut arriver au début du XX^e siècle pour qu'on en distingue, avec Franck et Kaznelson, la **thrombopénie** ou **thrombocytopénie**, décrite en France par P.E. Weil et Isch-Wahl entre 1920 et 1930 sous le nom d'hémogénie.

Au même groupe de diathèses caractérisées surtout par un allongement du temps de saignement peuvent être rattachées la **thrombasthénie** décrite par Glanzmann (1918) et par Naegeli (1931), certaines **thrombopathies** décrites par Revol (1945), Quatrin (1946), J. Bernard et Soulier (1948) et la maladie familiale décrite par Willebrand aux îles Aaland en 1926.

Toutes ces diathèses, où le trouble de la coagulation est minime, s'il existe, sont d'origine plaquettaire ou vasculaire; seuls certains cas de **maladie de Willebrand** comporteraient un trouble plasmatique (Nillson, Larrieu, Caen et J. Bernard), mais il s'agirait d'un trouble différent de celui rencontré dans l'hémophilie.

Dans le domaine des troubles de la coagulation, un démembrement de l'hémophilie s'est accompli peu à peu, avec l'isolement des **afibrinémies congénitales**, à la suite de l'observation princeps de Rabe et Salomon en 1920, et des travaux de l'Ecole Lyonnaise en 1947 (Croizat, Revol et Favre-Gilly). La mise au point par Quick, en 1935, d'une technique standard du dosage de la prothrombine, a permis de constater que le temps de Quick était normal dans l'hémophilie, alors qu'il était allongé dans toute une série d'états hémorragiques plus souvent acquis que congénitaux, d'abord groupés sous la rubrique commune **d'hypoprothrombinémies**. La découverte de plusieurs co-facteurs de la prothrombine, influençant le temps de Quick, devait amener à distinguer dans le cadre des diathèses hémorragiques congénitales, une série de diathèses spécifiques telles que l'hypoprothrombinémie vraie décrite en 1941 par Rhoads et Fitzhugh, l'**hypoaccélérimie** ou parahémophilie décrite par Owren en 1947 et l'**hypoconvertinémie** décrite en 1951 par Alexander, et dont Hougé devait distinguer en 1956 la **diathèse Stuart**, par manque de facteur Stuart, dont les propriétés sont très voisines de la convertine. Toutes ces diathèses, décrites en marge de l'hémophilie répondent assez bien au terme de parahémophilies, car elles s'en distinguent nettement sur le plan biologique par l'allongement du temps de thrombine pour les afibrinémies, ou du temps de Quick pour les hypoprothrombinémies; cliniquement, lorsqu'elles sont familiales, elles se transmettent selon un mode récessif non lié au sexe, qui permet d'invoquer un gène autosomique.

— En 1952, une faille se dessine dans le bloc de l'hémophilie vraie quand, en même temps et sans se concerter, Schulmann et Smith à New-York, Aggeler et ses collaborateurs à San-Francisco, Miss Biggs et ses collaborateurs à Oxford, publient des cas sporadiques en Amérique et familiaux en Angleterre, d'une diathèse très proche de l'hémophilie vraie, mais distincte biologiquement, qu'ils attribuent au manque d'un facteur que Aggeler nomme **Plasma Thromboplastin Component** (PTC) avant de l'ap-

peler avec Spaet, **facteur thromboplastinique B** et que Miss Biggs avait baptisé **Christmas factor**, du nom de la famille atteinte par la tare observée. C'est ce même facteur que Cramer, puis Soulier et Mme Larrieu devaient nommer **Facteur Antihémophilique B** en 1953, terme qui tend à prévaloir, de même que celui d'hémophilie B, pour opposer la diathèse correspondante à l'hémophilie vraie ou hémophilie A.

La description par Biggs et Douglas en 1953 du **test de génération de la thromboplastine** permet la distinction du facteur antihémophilique A apporté dans le mélange d'incubation par le plasma sulfaté et du Christmas Factor ou Facteur B apporté par le sérum vieilli.

Disons pour terminer ce préambule, que la naissance en 1952 de l'hémophilie B n'a pas mis un point final au démembrement de l'hémophilie, puisque Rosenthal en 1954 a décrit une nouvelle diathèse, cliniquement et biologiquement distincte des hémophilies A et B et que l'on tend à appeler **Hémophilie C**. Le facteur C est présent aussi bien dans le sérum vieilli que dans le plasma sulfaté. Plus récemment, en 1955, Ratnoff et Colopy ont décrit chez un malade nommé Hageman un nouveau trouble de coagulation dû à l'absence d'un facteur très voisin de celui de Rosenthal, mais différent de lui par son activation par le contact, et qu'on appelle couramment **facteur Hageman ou facteur contact**. Quant au malade publié par Spaet, en 1954, dont la diathèse aurait été due à l'absence d'un quatrième facteur thromboplastinique ou facteur D, il s'est avéré qu'il s'agissait d'un hémophile B dont le plasma contenait un anticoagulant circulant comme SPAET l'a reconnu depuis.

2°) Autonomie de l'Hémophilie B

Dès 1947, Pavlovsky, de Buenos-Aires, avait remarqué que deux plasmas appartenant à deux hémophiles différents pouvaient mutuellement se corriger.

En 1950, Koller, Krusi et Luchsinger, de Zurich, ont publié l'observation d'une famille (de Tenna) dont plusieurs hommes avaient un trouble de coagulation plasmatique bien corrigé par le plasma d'un hémophile vrai.

En 1951, à Lyon, Brizard, dans sa thèse inspirée par Revol et Favre-Gilly, avait noté que le plasma d'un des hémophiles étudiés était capable de corriger le trouble plasmatique d'autres hémophiles.

Mais ce n'est qu'en 1952 que sont publiées les premières observations d'hémophilie B authentiques :

— Schulmann et Smith à New-York publient un cas d'hémophilie sporadique chez un jeune Italien de 11 mois, qui avait un trouble de consommation de la prothrombine, bien corrigé, non seulement par l'adjonction de plasma normal, mais aussi par celle de plasma d'hémophile vrai.

— De leur côté, Aggeler, White, Glendening, Page, Leake et Bates publient un autre cas sporadique, celui d'un adolescent de 15 ans, splénectomisé à l'âge de 2 ans pour une soi-disant thrombocytopénie, et hospitalisé bien souvent depuis lors pour des hématomes, sous-cutanés ou intra-musculaires, des hémarthroses, des hémorragies intestinales ou rétropéritonéales. L'allongement de son temps de coagulation était bien corrigé par les transfusions de plasma normal mais non corrigé par celles de globuline antihémophilique (fraction I de Cohn). L'effet correcteur d'une transfusion de plasma se prolongeait plusieurs jours chez ce malade. Les essais de correction in vitro du trouble plasmatique ont amené Aggeler et ses collaborateurs, White, Glendening et Spaet, à préciser en 1953 et 1954 que le facteur absent du plasma de leur malade était présent aussi bien dans le sérum que dans le plasma d'un sujet sain, qu'on le trouvait également dans le plasma d'un hémophile vrai, mais qu'il disparaissait du plasma par adsorption sur du sulfate de baryum, par filtration à travers un filtre Seitz, et par précipitation par le sulfate d'ammonium au delà de 40 % de saturation. Ce facteur, absent de la fraction I de COHN, à la différence de la globuline antihémophilique, fut appelé par ces auteurs « **Plasma Thromboplastin Component** », ou **P.T.C.**, puis « **Plasma thromboplastin factor B** » ou **P.T.F.B.**

— Enfin, Biggs, Douglas, Mac Farlane, Dacie, Pitney, Mersky et O'Brien publient 7 cas observés en Angleterre d'une diathèse différente biologiquement de l'hémophilie vraie; 2 de ces cas concernaient des membres de la famille Christmas, d'où le nom

de « **Christmas Disease** » proposé par ces auteurs. On retrouve dans cette famille le même caractère génétique que dans l'hémophilie vraie, avec le gène mutant lié au chromosome X. Les cinq autres cas étaient sporadiques. Tous ces sujets se comportaient cliniquement comme des hémophiles vrais atténués; hématologiquement le facteur absent du plasma de ces malades avait tous les caractères du P.T.C. d'Aggeler; Biggs note de plus que ce facteur est thermostable. En 1953, Biggs et Douglas montrent que l'absence de ce facteur entraîne un trouble du test sérique de génération de la thromboplastine. La même année, Poole publie in extenso un des 7 cas étudiés par Biggs et ses collaborateurs.

En 1953 sont publiées de nouvelles observations de cette diathèse. En France, Soulier et Larrieu, appliquant leur technique de dosage du facteur antihémophilique par correction in vitro d'un plasma déplaqueté d'hémophile, s'aperçoivent qu'un de leurs hémophiles a un taux normal de globuline antihémophilique, et qu'il y a correction mutuelle entre son plasma et ceux de 19 autres hémophiles. Ils donnent le nom d'hémophile B à ce sujet pour l'opposer aux hémophiles classiques ou hémophiles A et montrent que par ses propriétés le facteur antihémophilique B paraît identique au P.T.C. d'Aggeler. Après ce cas sporadique, les mêmes auteurs publient 3 autres cas d'hémophilie B dont 2 familiaux, avec le même caractère génétique que l'hémophilie A. La même année, Beaumont, Cayla, Dupin et J. Bernard à Paris, publient le cas sporadique d'une jeune hémophile dont le plasma est corrigé par le plasma d'hémophiles A, si l'on en juge par la consommation de la prothrombine dans le sérum; ils intitulent leur cas « hémophilie B ». En Suisse, c'est aussi sous le nom d'hémophilie B que Cramer, Flucksinger, Gasser, Koller, Loeliger et Matter, publient deux cas familiaux de diathèse hémorragique à hérédité récessive liée au sexe, dont le trouble de coagulation était corrigé à la fois par le plasma normal, le sérum normal et le plasma d'hémophiles vrais. Aux Etats-Unis, trois nouveaux cas sont observés par Lewis et Furguson, dont 2 cas familiaux et un sporadique; l'un de ces 3 cas se compliquait de la présence d'un anticoagulant circulant par suite de transfusions répétées. Le trouble plasmatique était bien corrigé dans les 2 autres cas par un plasma normal, par un plasma d'hémophile et par une préparation purifiée de P.T.C., préparée selon la technique d'Aggeler. Enfin,

Van Creveld et Paulssen décrivent un nouveau cas sporadique en Hollande; Verstraete et Van Den Brooke, 4 cas sporadiques en Belgique; Imrie et Cameron, un cas en Ecosse; Mac Millian et Brown, douze cas dans une même famille au Canada; Amato, Baffi et Camera, 2 cas en Italie, dont un cas familial et un sporadique.

En 1954, Rosenthal publie avec Sanders, puis avec Rosenthal, 6 cas d'hémophilie B (5 cas familiaux, un sporadique) Frick à Minneapolis compte 6 cas d'hémophilie B pour 45 d'hémophilie A et 4 d'hémophilie C. Deux cas familiaux observés chez 2 frères sont présentés cette même année par Bergsagel, Setna, Cartwright et Wintrobe à Salt Lake City; Brinkhous et ses collaborateurs publient plusieurs cas. De Torregrosa et ses collaborateurs à Puerto-Rico rapportent un cas sporadique; Fantl et Sawers, en Australie, rapportent 6 cas de cette diathèse sous le nom de **déficience en Bêta prothromboplastine**.

En 1955, aux Etats-Unis, Ramos, Angelopoulos et Singer rapportent 3 cas familiaux empruntés à 3 familles différentes et signalent un trouble sérique de la génération de la thromboplastine chez une mère d'hémophile. La même année, Reed, en Australie, publie 5 nouveaux cas, dont 3 familiaux; et 2 cas sporadiques sont signalés au Canada par Gosselin, Colpron et Long; enfin Ottolander et Hoorweg signalent 10 cas en Hollande.

En 1956, nous avons relevé : le cas sporadique publié en Tchécoslovaquie, par Vilem Hule et Nespurkova; les 9 cas de Pavlovsky de Buenos-Aires; les 24 cas de Rappaport de Los-Angeles; les 24 cas de Soulier à Paris.

En 1957, Lewis et Ferguson (Caroline du Nord) relèvent 26 cas d'hémophilie B. Ratnoff et Margolius (Cleveland) citent 9 cas de Christmas disease appartenant à 7 familles différentes; en Suisse, MOOR-Jankowski, Huser, Geiger et Truog montrent que la famille observée depuis de longues années à Tenna dans les Grisons, est en réalité atteinte d'hémophilie B : le déficit en facteur B, à des taux variant de 2 à 6 %, a été retrouvé chez 10 hémophiles mais n'a pas été retrouvé chez 11 conductrices certaines; citons encore les 9 cas de Remde (Allemagne de l'Est) et les 15 cas de Deutsch, en Autriche. En 1957, dans l'ouvrage intitulé « **Hémophilia and Hémophilioid diseases** » publié sous la

direction de Brinkhous, paraissaient 2 revues générales sur l'hémophilie B, l'une d'inspiration clinique et biologique, rédigée par Aggeler, l'autre consacrée à la génétique par Graham.

A partir de 1958 nous citerons les travaux de Van Creveld en Hollande, portant sur 23 cas; de Biggs et Mac Farlane (29 cas) et de Nour Eldin (41 cas) en Angleterre; de Marx, en Allemagne de l'Ouest (17 cas); de Quick et Hussey (Milwaukee, U.S.A.) : 24 cas; et de Jung et Koller, en Suisse (37 cas), travaux qui apportent les plus importantes statistiques pour permettre la comparaison avec l'hémophilie A.

II. — LE FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE B

1°) Propriétés physico-chimiques

Le facteur antihémophilique B (Soulier) ou **P.T.C.** (Aggeler) ou **P.T.F.B.** (Spaet) ou **facteur IX** (Koller) ou **facteur Christmas** (Biggs) est un facteur stable, qui résiste à la chaleur et à la conservation, n'est pas entièrement consommé lors de la coagulation et se retrouve dans le sérum, mais il est facilement adsorbable et retenu par les filtres. On le trouve à un taux variant entre 80 % et 120 % dans le plasma normal, dans le plasma d'hémophile A et dans le plasma d'hémophile C.

— **Lorsqu'on traite un plasma par du sulfate d'ammonium**, il n'est pas entraîné comme le facteur A dans le précipité provoqué par du sulfate d'ammonium à 33 % de saturation; mais il est précipité par ce sel entre 40 et 50 % de saturation.

— **Dans les précipitations à l'alcool à moins 5°**, suivant le procédé de Cohn, White, Aggeler et Emery ont montré qu'on ne trouvait le facteur B dans les fractions II et V, qu'il n'en existait que des traces dans les fractions I et IV, qu'on le trouvait en quantité plus appréciable dans la fraction III, mais au maximum dans la fraction IV.

— **Lorsqu'on chauffe pendant 5 mn. du plasma à 56°**, le facteur B, thermostable, persiste, alors que le facteur A, thermolabile, disparaît comme l'a montré Miss Biggs.

— **Les procédés de dilution et d'acidification** permettent de constater que l'activité antihémophilique B est retrouvée surtout dans les **euglobulines** et un peu dans les **pseudoglobulines**.

— **L'électrophorèse du plasma** et surtout de certaines fractions riches en facteur B, comme la fraction IV de Cohn purifiée (Aggeler) ou la fraction de plasma traité par l'éther (Biggs) a montré qu'on retrouvait l'activité antihémophilique B dans la zone des alpha et bêta globulines, et principalement dans la bande correspondant aux **bêta 2 globulines**; et l'activité minime rencontrée dans les alpha 2 et bêta 1 globulines paraissait due à une diffusion.

— **Lorsqu'on filtre un plasma à travers un filtre Seitz à 20 % d'amiante**, le facteur B est entièrement retenu alors que passe le facteur A.

— **Lorsqu'on adsorbe un plasma par du sulfate de baryum, ou de l'hydroxyde d'alumine**, le facteur B adsorbé disparaît du plasma. On peut le retrouver en éluant le SO_4Ba dans du citrate de sodium comme l'on fait White, Aggeler et Glendening.

— L'activité antihémophilique B est retrouvée dans le **plasma conservé à 5°** dont l'activité antihémophilique A est très atténuée.

— Le facteur antihémophilique B, non consommé par la réaction de coagulation, à la différence du facteur A, subsiste non seulement dans le **sérum frais**, mais dans le **sérum vieilli** et dans le **sérum thromboplastiné** d'où les dernières traces de prothrombine ont disparu, mais il disparaît du sérum adsorbé par le So_4Ba .

Toutes ces propriétés distinguent fondamentalement le facteur B du facteur A et le rapprochent du facteur VII (proconvertine + Stuart) qui est également un facteur stable, adsorbable et non filtrable.

Les principales sources de facteur antihémophilique B sont donc :

— **Le plasma normal** où on le trouve au milieu de tous les facteurs de coagulation.

— **Le plasma conservé** où on le retrouve avec le fibrogène, la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur C alors que les facteurs labiles (proaccélérine et facteur A) ont disparu.

— **Le plasma d'hémophile A** où se trouvent tous les facteurs sauf le facteur A.

— **Le sérum thromboplastiné vieilli**, avec la proconvertine et le facteur C, alors que fibrinogène, prothrombine, proaccélélerine, et facteur A ont disparu.

Par contre le facteur B a disparu :

— **Du plasma sulfaté** qui contient encore fibrinogène, facteur A, facteur C et proaccélélerine.

— **Du sérum sulfaté**, source de facteur C et Hageman.

— **Du plasma filtré** sur filtre Seitz à 20 % d'amiante, qui ne contient plus que le fibrinogène, la prothrombine, la proaccélélerine et le facteur A.

2°) Procédés d'isolement et de purification

Plusieurs procédés ont été proposés en tenant compte des propriétés ci-dessus exposées.

— **Procédé de WHITE, AGGELER et GLENDENING**, à partir du plasma chauffé (le sang est recueilli sur mélange de WINTROBE et le plasma oxalaté, déplaqué par centrifugation est chauffé 5 mn. à 56°, puis refroidi à la glacière; le précipité de fibrinogène est éliminé. On acidifie alors à pH 2,9 par adjonction de ClH N/10, on laisse séjourner deux heures à 37° ce plasma acidifié, puis on ramène le pH à la neutralité par adjonction de soude N/10; on se débarrasse ainsi de la prothrombine et de la proconvertine. On adsorbe alors le plasma oxalaté pendant 15 mn. par 50 mg. de SO₄Ba à 37°; on centrifuge; on élimine le plasma surnageant et on lave 2 fois avec du sérum physiologique. On réalise alors un éluat du gel de SO₄Ba, dans du sérum physiologique contenant 5 % de citrate de sodium, dont le volume doit être égal au volume initial du plasma. On laisse ce mélange 15 mn. à 37°, puis on centrifuge et on dialyse le liquide surnageant dans du sérum physiologique à 4 % pendant 24 h. L'éluat dialysé, ramené au volume initial de plasma, peut alors être conservé à l'état lyophilisé).

— **Modifications proposées par Mme PROU-WARTELLE et SOULIER.**

Pour améliorer le rendement en facteur antihémophilique B, ces auteurs partent du sérum qu'ils commencent par adsorber par du phosphate tricalcique à 0,5 %. Après 3 lavages au sérum physiologique, on élue pendant 15 mn. le gel de phosphate tricalcique dans du citrate de sodium 0,18 M jusqu'au dixième du volume initial du plasma. Cet éluat contient du fac-

teur B, mais aussi de la prothrombine et de la proconvertine qu'on élimine par acidification à pH₃ avec incubation de 2 h. à 37°, avant de neutraliser par de la soude et de dialyser pendant 10 heures à 1°. On peut aussi dialyser avant l'acidification et la neutralisation.

3°) Méthodes de dosage du facteur B

Ces méthodes indirectes consistent à étudier le pouvoir correcteur du plasma à étudier sur un plasma privé de facteur B. Pour apprécier ce pouvoir correcteur, on peut mesurer soit le temps de Howell comme l'on fait Soulier et Larrieu, soit la génération de thromboplastine comme l'a fait Bolton et Clarke.

— **Technique de BOLTON et CLARKE.** Par application du test de BIGGS sérique, les auteurs cherchent à corriger le défaut de facteur B d'un sérum d'hémophile B connu, par différentes concentrations de sérum normal. Ils comparent ensuite la correction par le sérum à étudier à celle obtenue par le sérum normal.

Le sérum à étudier et le sérum normal doivent être dilués au dixième dans un tampon à la glyoxaline à pH 7,2. La dilution au dixième du sérum normal représente dans le test la concentration de 100 % en facteur B; on fait alors une série de dilutions dans le tampon à la glyoxaline de façon à réaliser des dilutions de 50 %, 20 %, 10 %, 5 %. On dispose alors à la glacière à 5° de 6 tubes dans chacun desquels on introduit : 0,1 ml de sérum d'hémophile B connu, 0,1 ml de plasma normal aluminé et 0,1 de céphaline. On rajoute dans le premier tube 0,1 ml de solution tampon, dans le second le sérum dilué correspondant à 5 %, dans le troisième le sérum dilué correspondant à 10 %, etc... On place alors le premier tube au bain-marie à 37°, on attend une minute, on ajoute 0,1 ml de Cl₂Ca M/40, puis on attend 6 mn d'incubation et on prélève alors 0,1 ml du mélange incubé pour l'ajouter en même temps que 0,1 ml de Cl₂Ca à 0,1 ml de plasma substrat. On note le temps de coagulation trouvé pour chaque dilution de sérum. On recommence les épreuves avec les dilutions du sérum à examiner. Les dilutions du sérum normal permettent d'établir une courbe d'étalonnage des temps trouvés en fonction de l'activité antihémophilique B exprimée en pourcentage. Les temps trouvés pour les dilutions de sérum à examiner permettent de déduire le taux correspondant de facteur B.

— **Technique de SOULIER et LARRIEU.** C'est une application du temps de Howell; les auteurs cherchent à corriger l'incoagulabilité d'un plasma d'hémophile B déplaquetté par le plasma à tester en mesurant le temps de Howell du mélange.

150 ml de sang d'hémophile B sont prélevés en matériel siliconé et centrifugés en tubes siliconés dans une centrifugeuse à froid pendant 30 mn à 2000 t/mn. Le plasma obtenu est centrifugé à nouveau pendant 1 heure. Le plasma surnageant, entièrement déplaquetté est strictement incoagulable.

On ajoute alors 0,1 ml de ce plasma déplaqueté d'hémophile B + 0,1 ml d'extrait plaquettaire chauffé 30 mn à 64°, ou de suspension de céphaline + 0,1 ml du plasma à tester dilué au 1/20 dans la solution tampon d'Owren + 0,1 ml de Cl_2Ca M/40. Une série de dilutions effectuées avec un pool de plasmas témoins permet d'avoir tracé une courbe d'étalonnage. Le temps trouvé avec le plasma à tester permet alors de déduire le taux correspondant de facteur B.

— La modification suivante a été apportée par WARTELLE : le plasma déplaqueté d'un hémophile B peut être remplacé par un mélange à parties égales d'un plasma de poule, privé des facteurs B et C, et d'un sérum humain oxalaté adsorbé par du SO_4Ba qui rapporte le facteur C mais non le facteur B. Ce mélange comporte donc tous les facteurs, sauf le facteur B.

4°) Rôle du Facteur B dans la coagulation du sang

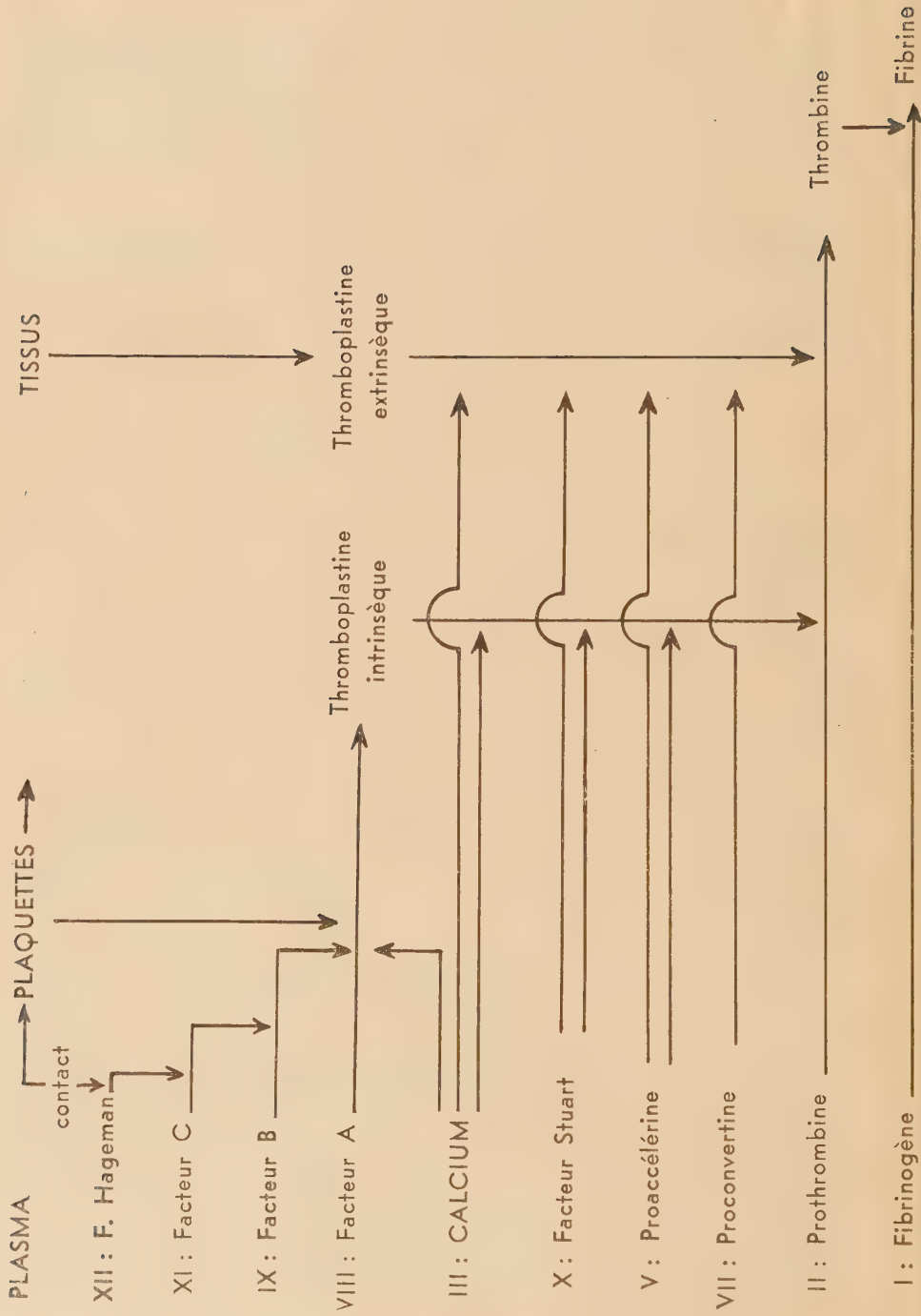
Ainsi décrit, le facteur B paraît jouer un rôle définitif dans la coagulation du sang. Ce rôle est plutôt celui d'un enzyme car il n'est pas consommé au cours de la coagulation et se retrouve presque intégralement dans le sérum.

Comme le facteur B ne peut modifier ni le temps de thrombine, ni le temps de Quick, on peut d'emblée admettre qu'il n'agit ni au stade de la transformation du fibrinogène en fibrine, ni à celui de la transformation de la prothrombine en thrombine.

Il concourt en réalité à la **formation de la thromboplastine endogène** et sa diminution entraîne un retard dans la formation de celle-ci et une diminution de la thromboplastine formée dans le test de Biggs et Douglas dont il constitue le principal facteur sérique.

Il est (sensible à l'activation par le verre), processus initial de la formation de thromboplastine. En réalité comme devait le montrer Margolius et après lui Soulier, il n'est plus sensible au contact dans un plasma privé du **facteur Hageman** et de **facteur C de Rosenthal**, mais il est sensible à l'action de ces facteurs activés par le contact. Le véritable facteur contact est en réalité le facteur Hageman qui seul se laisse activer par le verre. Le verre joue-t-il un rôle comme activateur ou comme l'adsorbant d'un inhibiteur du facteur Hageman, il est difficile encore de conclure, mais beaucoup d'arguments plaident en faveur d'une véritable activation. Une fois activé par le verre, le facteur Hageman sem-

SCHEMA DE LA COAGULATION



ble activer à son tour le facteur C qui joue un rôle dans l'utilisation du facteur B, qui lui-même ne peut réagir avec **le facteur A**, ou **globuline antihémophilique**, qu'en présence de calcium comme l'a montré BERGSAGEL.

La formation de la thromboplastine intrinsèque n'est alors possible que sous l'effet activateur des **plaquettes** sanguines ou de la céphaline. La thromboplastine intrinsèque ainsi formée n'acquiert son maximum d'activité qu'après avoir été activée par la **proaccélérine** et le **facteur Stuart** alors que la proconvertine n'intervient pas dans la formation de la thromboplastine intrinsèque. Une fois celle-ci formée on sait le processus : elle transforme la **prothrombine** en **thrombine**, en présence des **sels de calcium**, sous l'influence activatrice de la **proaccélérine** et du **facteur Stuart**. La **thrombine** formée transforme le **fibrinogène** en **fibrine**. Cependant lorsque la coagulation paraît accomplie, tout le fibrinogène ayant été transformé en fibrine, on s'aperçoit que la formation de la thrombine n'est pas achevée dans le sérum et que la prothrombine n'est entièrement consommée que 24 h. après la coagulation. On peut aussi se rendre compte, comme l'a fait Hardisty, que la formation de la thromboplastine se poursuit dans le sérum et que plusieurs heures sont nécessaires pour que la globuline antihémophilique soit consommée. Quand toutes les réactions sont terminées, la plupart des facteurs coagulants consommés au cours de ces réactions, ont disparu du sérum. On y retrouve cependant les 2 facteurs qui ont le plus de parenté chimique, la convertine et le facteur antihémophilique B; on y retrouve aussi le facteur C et le facteur Hageman. Le schéma ci-contre exprime cette chaîne de réaction.

III. — LES DÉFICIENCES EN FACTEUR B

1°) Conséquences biologiques du manque de facteur B

Le rôle du facteur B aux stades initiaux de la coagulation permet de comprendre les troubles habituellement rencontrés dans l'hémophilie B, troubles dont la conjonction aide au diagnostic de cette diathèse.

— Parler de trouble de la coagulation est éliminer les autres troubles de l'hémostase. De fait, **le signe du lacet** et **le signe de la**

ventouse sont le plus souvent négatifs (l'association d'une hémophilie B et d'une télangiectasie, signalée par Nour-Eldin reste un fait exceptionnel). **Les plaquettes** sont le plus souvent normales numériquement et morphologiquement; cependant le premier malade d'Aggeler aurait été splenectomisé pour une thrombocytopénie vraisemblablement associée à une hémophilie. **Le temps de saignement** est le plus souvent normal, mais il est cependant allongé dans de rares observations : un cas de Combrisson, Debray et Benhamou, un cas de Soulier et Larrieu, un cas de Ramot et Singer et un cas d'Ackenbach, tous considérés comme des cas spéciaux d'angiohémophilie B.

— Parmi les tests de la coagulation, tous ceux qui ne traduisent pas la formation de la thromboplastine intrinsèque restent normaux : **le taux de fibrinogène** est normal, **le temps de thrombine** également; **le temps de Quick**, qui utilise une thromboplastine extrinsèque est normal, de même que les taux de prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et proaccéléline, quand manque seul le facteur B. Les allongements du temps de Quick ne se voient pratiquement que dans les déficits acquis de facteur B en raison des déficiences associées en prothrombine, proconvertine et facteur Stuart. Quant aux cas de déficience congénitale en facteur B, associée à une déficience congénitale en facteur VII (Bell et Alton, Stein et Abraham), ils offrent évidemment l'exemple d'un allongement du temps de Quick, mais ils nous paraissent discutables, publiés à une époque où l'on ne connaissait pas encore le facteur Stuart. **Le temps de Stypven** est également normal dans l'hémophilie, puisque le venin de *Vipera Russeli* apporte en excès l'équivalent de la thromboplastine endogène; par contre **le temps de céphaline** est allongé, et c'est son allongement que l'on mesure en même temps que celui du temps de Quick dans le **thrombo-test d'Owren** pour tenir compte des baisses de taux de facteur B.

— **Les tests perturbés** par le manque de facteur B sont tous ceux qui reflètent la formation endogène de thromboplastine.

— **Parmi les tests globaux**, le temps de coagulation est le plus souvent allongé, mais il peut rester normal dans des cas d'hémophilie atténuée. Le temps de Howell est plus souvent allongé et plus sensible que ce dernier; le **test de tolérance à l'Héparine** est presque toujours hypocoagulable. Plus récemment utilisé le **thromboélastogramme** est en général hypocoagulable.

— Parmi les tests spécifiques de la formation de la thromboplastine, le plus utilisé a été le test indirect qu'est l'étude de la **consommation de la prothrombine** dans le sérum. Mais ce test peut aussi bien être perturbé par un manque de plaquettes, de facteur A, de facteur C ou de facteur Hageman. **Le test de génération de thromboplastine** proposé par Biggs et Douglas, s'est montré beaucoup plus sensible que le précédent dans l'appréciation des déficiences en facteur B. La caractéristique de la déficience spécifique en facteur B est de troubler le test global et le test sérique. Dans les cas où l'on trouve le test plasmatique et le test sérique perturbés, on peut penser à la présence d'un anticoagulant circulant comme dans le cas de Lewis et Ferguson, ou aux très rares associations d'hémophilie A et B., signalées par Soulier et Larrieu, Hill et Speer, Verstraete et Van Den Broucke. On a cherché des techniques encore plus spécifiques que ce test sérique en mélangeant le plasma ou le sérum à examiner avec un système qui apporte en excès tous les facteurs de coagulation sauf le facteur B. Ces techniques spécifiques ont permis des dosages dont nous avons donné plus haut la technique. Les taux de facteur B ont été différemment appréciés selon les auteurs : il semble que dans une même famille ils varient peu (2 à 6 % suivant les sujets dans la famille de Tenna) alors que d'une famille à l'autre il puisse exister de grandes variations, de 0 à 72 %.

2°) Conditions cliniques du manque de facteur B

Deux conditions très différentes permettent de constater un abaissement plus ou moins important du taux de facteur B : tantôt le trouble est congénital et le plus souvent héréditaire et familial, c'est l'hémophilie B; tantôt il est acquis en même temps que la déficience d'autres facteurs de coagulation, c'est ce que l'on voit chez les hépatiques et au cours des traitements prolongés par les anti-vitamines K.

— Les déficiences congénitales : l'hémophilie B.

Elle ne paraît pas cliniquement différente de l'hémophilie A, quand on compare 2 cas individuels et ce n'est que statistiquement qu'on peut établir des différences. L'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A; toutes les études concordent sur

ce point : selon les auteurs, on la trouve de 10 fois moins fréquente à 2 fois moins fréquente, mais elle est en moyenne 4 à 5 fois moins fréquente. Il nous a paru intéressant de rapporter les pourcentages des cas d'hémophilie B suivant les auteurs en les classant par ordre croissant :

Noms	Pays	Année	Nombre d'hémophiles	Nombre d'hémophiles B	% de B
VERSTRAETE	Belgique	1953	40	4	10 %
OTTOLÄNDER	Hollande	1955	119	10	9 %
BIGGS	Angleterre	1958	249	29	12 %
FRICK	Minnesota (U.S.A.)	1954	51	6	12 %
SOULIER	France	1956	132	17	13 %
FANTL	Australie	1954	43	6	14 %
RENDE	Allemagne de l'Est	1957	32	5	16 %
RAPPAPORT	Californie (U.S.A.)	1956	133	24	18 %
NOUR ELDIN	Angleterre	1960	227	41	18 %
MARX	Allemagne de l'Ouest	1959	88	17	20 %
RATNOFF	Ohio (U.S.A.)	1957	43	9	21 %
ROSENTHAL	New-York	1954	27	6	22 %
VAN CREVELD	Hollande	1958	99	23	23 %
DEUTSCH	Autriche	1957	58	15	26 %
JUNG	Suisse	1960	117	37	32 %
LEWIS	Caroline (U.S.A.)	1957	78	26	33 %
Soit au total			1237	284	18 %

L'hémophilie B est trouvée **aussi souvent familiale que sporadique**; lorsqu'elle est familiale, elle paraît n'atteindre que les hommes et leur être transmise par leur mère. Le caractère génétique est donc le même que celui de l'hémophilie A, lié au sexe, le gène étant porté par le chromosome X. On a discuté pour savoir si ce gène était vraiment récessif et tout à fait inapparent chez les femmes transmetteuses, ou si celles-ci se comportaient en fait comme des hétérozygotes, avec une tare inapparente cliniquement, mais seulement atténuée biologiquement. Il semble qu'on ait trouvé, plus souvent dans les familles d'hémophiles B que dans les familles d'hémophiles A de petits troubles de coagulation chez

les femmes transmetteuses (Ramot et Singer; Graham, Bullock et Barrow, Rosenthal) mais on est loin de retrouver ces petits troubles chez toutes les transmetteuses, et dans une famille assez nombreuse comme celle étudiée par Moor-Jankowsky dans les Grisons, aucun trouble n'a pu être trouvé chez 11 transmetteuses certaines.

L'hémophilie B paraissait **beaucoup plus atténuée** que l'hémophilie A à la lecture des premières publications, mais on s'est aperçu que ces études qui portaient sur un nombre restreint de cas concernaient toutes des formes atténuées de la maladie. Des cas sévères ont été observés dans les études ultérieures portant sur un plus grand nombre de cas. Toutes les hémorragies décrites dans l'hémophilie A peuvent se voir, mais il semble néanmoins qu'il y ait plus de formes légères et moins de graves que dans l'hémophilie A.

— Les déficiences acquises de facteur antihémophilique B.

Elles ont été décrites **chez les hépatiques**, associées aux déficiences en prothrombine, en proconvertine et en facteur Stuart, en particulier dans les cirrhoses alcooliques, par Broicher, Egli, Kessler et Oberhoffer.

Alors qu'aucun déficit en facteur B n'avait été noté en 1953 et 1954 par les auteurs qui avaient recherché sa présence dans le plasma de sujets soumis au dicoumarol, Sise, Kimball et Adamis de Boston ont, les premiers, montré **l'abaissement de son taux après plusieurs semaines d'un traitement prolongé par le phénylindanedione**. Koller et Owren ont confirmé que cet abaissement tardif observé au cours des traitements prolongés, pouvait s'observer sous l'influence de toutes les anti-vitamine K et c'est pourquoi Owren a proposé de mesurer l'abaissement de ce facteur en même temps que celui de la prothrombine, de la proconvertine et du facteur Stuart, en combinant les techniques du temps de céphaline et du temps de Quick dans son **thrombotest**.

3°) Traitement des déficits en facteur B

Le facteur antihémophilique B peut être fourni par le sang, le plasma ou ses fractions, et le sérum.

— **Le Sang complet** apporte du facteur B même lorsqu'il est conservé.

— **Le Plasma** peut être utilisé frais ou sec, lyophilisé; en ce cas il n'est pas nécessaire qu'il ait été lyophilisé immédiatement après la prise de sang puisque le facteur B persiste dans le plasma conservé. La plupart des auteurs trouvent qu'à trouble égal, il faut moins de plasma pour corriger un hémophile B qu'un A. Il semblerait que chez un adulte un litre de plasma soit suffisant pour corriger tous les tests troublés, et qu'en certains cas frustes un demi-litre suffirait. Aggeler a noté le premier, et plusieurs auteurs après lui, que la durée d'effet de la transfusion de plasma était plus longue chez l'hémophile B, où elle atteindrait 4 ou 5 jours et parfois même une dizaine de jours, que chez l'hémophile A où elle ne dépasse pas quelques heures.

Des fractions plasmatiques riches en facteur B ont été utilisées avec succès : la fraction IV de Cohn par Aggeler, la fraction P.P.B. par Soulier; elles permettent de corriger le trouble, avec des volumes plus réduits que ceux des transfusions plasmatiques. Aggeler a utilisé un éluat de SO₄Ba, où le P.T.C. est concentré 20 fois plus que le plasma : il suffit d'en utiliser 50 cm³ pour corriger momentanément un hémophile B. Les corrections obtenues par Soulier récemment avec la fraction P.P.B. et d'autres fractions riches en facteur B, ont été très satisfaisantes. A l'opposé on peut constater que la globuline antihémophilique, présente dans la fraction I de Cohn, est inefficace.

— **Le sérum** peut théoriquement être utilisé mais il ne semble pas que les différents auteurs cités aient recouru à ce procédé.

A l'heure actuelle, avec les progrès réalisés dans la concentration du facteur B au cours des fractionnements du plasma, on peut se demander si l'on est pas sur le point de réaliser le traitement de fond de cette diathèse, grâce à des injections répétées une ou deux fois par semaine, ce qui ne paraît pas impossible dans cette diathèse dont la correction se prolongerait plusieurs jours après chaque transfusion ou chaque injection.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

L'étude que nous présentons, porte sur 50 observations de malades atteints d'hémophilie B, dont le sang a été examiné au laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon par MM Favre-Gilly et Thouverez et Mademoiselle Croizat.

Ces malades sont d'âges variés, puisque le plus jeune a eu 1 an et le plus âgé 57 ans en 1960. Ce groupe ne compte que 13 adultes de 20 à 57 ans pour 37 enfants de moins de 15 ans. En réalité, le fort contingent d'enfants d'âge scolaire (26 sur 50) est dû au fait que 20 hémophiles sont élèves du Centre Médico-Scolaire des hémophiles de Montain (Jura).

Nous devons tenir compte en effet dans notre étude d'une hétérogénéité de recrutement et distinguer deux groupes de malades.

— **Le premier groupe d'observations** concerne 30 sujets vus dans le service hospitalier du Professeur Croizat et du Professeur Agrégé Revol à l'hôpital Edouard-Herriot de Lyon, ou en dehors du service, par le Professeur Croizat, le docteur Revol et le docteur Favre-Gilly. Dans ce premier groupe, les hémophiles sont âgés de 1 an à 57 ans : 5 ont moins de 5 ans, 12 sont d'âge scolaire, de 5 à 14 ans, et 13 sont des adultes de 20 à 60 ans. Pour chacun de ces 30 malades, le médecin consulté a pu prendre contact directement avec le malade ou ses parents, et les antécédents, personnels et familiaux, ont pu être relevés de façon assez complète.

Mais un petit nombre d'entre eux ont été hospitalisés, et s'ils l'ont été, ce n'est que pendant de courtes périodes. Ils n'ont donc pu être suivis par le même observateur médical à chaque épisode hémorragique; enfin la plupart des adultes n'ont été connus qu'à l'âge adulte.

— **Le deuxième groupe d'observations** comprend 20 hémophiles, d'âge scolaire (5 à 14 ans) suivis à l'école de Montain, dans le Jura, dont le recrutement est national. Ces enfants ont pu être suivis pendant une période de un à 3 ans, tous les jours par le médecin résidant, et 2 fois par mois par le médecin consultant de Lyon. Ce groupe est donc plus homogène que le précédent, par l'âge, et par la façon dont les enfants ont été suivis par le même observateur. Les observations ont été prises dans les moindres détails, mais les antécédents n'ont pas pu être précisés dans tous les cas, du fait des difficultés de rencontre du médecin avec certains parents. Enfin aucun enfant n'ayant dépassé l'âge de 14 ans, les données du pronostic sont moins valables que dans le groupe précédent où le tiers des sujets avait atteint l'âge adulte.

— Ces deux groupes semblent assez différents, mais nous avons pu constater que les résultats de leur étude étaient assez superposables; nous avons donc décidé d'en faire une étude globale. Nous présenterons les observations par ordre alphabétique, cette disposition permettant de trouver côte à côte les observations des frères. Puis nous exposerons ensuite les données cliniques et biologiques de ces 50 observations, avant de les comparer à celles fournies par une série comparative de 186 hémophiles A.

Nous n'avons donné, dans les bilans biologiques, que les tests perturbés, et un seul des bilans pratiqués, car la lecture de tous ces chiffres aurait été très fastidieuse. Dans le test dérivé du test de Biggs et Douglas, nous n'avons donné que les valeurs des tests global, sérique et plasmatique du malade, sans écrire celles du témoin, en considérant les valeurs du test plasmatique comme telles, car nous avons noté que celles-ci étaient toujours normales chez l'hémophile B. Les initiales suivantes désigneront :

- **T.C.** : le temps de coagulation.
 - **T.T.H.** : le test de tolérance à l'héparine in vitro.
 - **Thromb.** : le thrombélastogramme
 - **C.P.** : la consommation de prothrombine.
 - **T.G.T.** : le test de génération de la thromboplastine dont les temps de coagulation sont mesurés après 1, 3, 5, 7, 9, 11 et 13 mn d'incubation).
-

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

BERT... Michel, né en 1946, adressé dans le service du Prof. CROIZAT en Janvier 1950, à l'âge de 4 ans, et suivi depuis. Un oncle maternel est hémophile, mais on note aussi que la mère et une tante maternelle saignent facilement. Un frère est décédé d'hémorragie cérébro-méningée à 6 mois, deux sœurs saines.

Né à terme, sans incident; la **première hémorragie** est apparue dès les premiers pas sous la forme d'ecchymoses traumatiques étendues. En 1948, hématome de la paroi abdominale, sans cause apparente, un premier bilan est alors entrepris. En Mars 1948, une épistaxis dure 3 ou 4 jours. Un peu plus tard, plusieurs hématomes (grand droit, scrotum, plancher de la bouche). En 1949, hématome volumineux de la cuisse. En Janvier 1950, hématome des grands droits abdominaux, nécessitant deux transfusions. En 1953, première hémarthrose, de la cheville droite nécessitant une immobilisation plâtrée. En 1955, poussée d'hémarthrose des deux chevilles. En 1956, les deux genoux sont atteints simultanément, cette atteinte nécessite une hospitalisation. En Août 1956, méléna suivi d'un syndrome occlusif, puis nouvelle hémorragie rectale de sang rouge amenant l'intervention : péritonite par perforation du diverticule de Meckel avec invagination intestinale. Toute cette histoire a nécessité un bon nombre de transfusions. En Novembre 1958, impotence brutale du membre inférieur gauche avec douleur lombaire et crurale, mais récupération rapide. Au total, a reçu près de 30 transfusions de sang ou de plasma.

L'examen clinique en Septembre 1960 montre une mobilité normale des épaules, du coude gauche, des poignets, des hanches, de la cheville gauche. Le coude droit tuméfié a une extension limitée par un flexum de 30°; sa pronotion est un peu limitée. Le genou droit tuméfié, avec choc rotulien, a une extension limitée par un flexum de 15°, et une flexion limitée à 150°, en poussée d'hémarthrose à la date de l'examen. Le genou gauche, empâté, montre une flexion limitée à 90°. La cheville droite est en équinisme forcé, mais est compensée dans la marche par une bascule à gauche du bassin et scoliose vertébrale compensatrice.

Bilan hématologique résumé.

T.C. : 1 h 50 mn et > 4 h; T. de Howell : 7 mn.

T.T.H. : 7 mn; 15 mn; 25 mn; 35 mn.

Thromb. : r : 35 - k : 14 - t : 36 - T : 85 - a : 53 - Emx : 113.

C.P. : 14 s après 6 h; 22 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 77; 73; 81; 56; 62; 55; 55.

Plasma. : 74; 48; 30; 19; 16,5; 14,5; 16.

Sérique : 74; 58; 64; 49; 45; 45; 38.

(Taux de thromboplastine formée = 3 %.)

D'autres bilans ont été pratiqués à diverses reprises chez ce malade, qui ont amené aux mêmes conclusions.

Enfin, la recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 2

HÉMOPHALIE FAMILIALE, FORME FRUSTE

BOUR... Jean-Pierre, né en 1940, adressé dans le service du Prof. CROIZAT en Décembre 1956, à l'âge de 17 ans. Son grand-père maternel, décédé d'hémorragie après prostatectomie, était probablement hémophile. Le malade a deux oncles maternels sains. Second enfant d'une fratrie de quatre, dont un frère et une sœur sont sains, et un frère saigne très facilement à la moindre plaie.

Né à terme, sans histoire hémorragique, le malade a marché normalement. Sa **première hémorragie** remonte à l'âge de 4 ans, elle a suivi une section traumatique du frein de la langue. On note des hémorragies abondantes suivant une adénoïdectomie (sans action notoire du sang maternel). En 1958, hémorragie de la muqueuse jugale, nécessitant deux transfusions de sang et de plasma. Depuis cette date, on note de fréquentes épistaxis. En 1955, hématome traumatique de la cuisse droite. De 1956 à 1961, épistaxis et ecchymoses. En Avril 1961, à l'occasion d'une avulsion dentaire, hémorragie importante durant plus d'une semaine et traitée par du plasma, 2 l. de sang environ, et 250 cc de fraction anti-hémophilique. A noter l'absence totale d'hémarthrose; le malade n'est pas gêné autrement par sa tare, puisqu'il poursuit des études d'ingénieur, et fait du ski et d'autres sports.

Bilan hématologique.

T.C. : 5 mn et 10 mn. T. de Howell : 3 mn 50 s.

T.T.H. : 3 mn 50 s; 6 mn; 12 mn; 17 mn.

Thromb. r : 34; k : 13; t : 43; T : 90; a : 59; Emx : 144.

C.P. : 69 s après 6 h; 90 s après 24 h.

T.G.T.

Global : 75; 75; 62; 51; 44; 32; 27.

Plasma. : 53; 34; 20; 12; 12; 14; 15.

Sérique : 62; 65; 55; 34; 27; 22; 25.

(Taux de thromboplastine formée = 44 %).

D'autres bilans ont été pratiqués à diverses reprises; ils ont confirmé le diagnostic d'hémophilie B.

Enfin, la recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 3

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

BRI... Pascal, né en 1952, entré à l'âge de 8 ans en Septembre 1960, à MONTAIN, venant de Nancy. La mère a plusieurs frères sains, et une sœur dont le fils est mort d'hémorragie à la suite d'une intervention pour bec de lièvre. Le malade est le second d'une fratrie de 5; l'aîné, mort à 17 mois d'hémorragie après une hernie, un frère (5 ans) est sain, deux sœurs saines (3 ans et 6 mois).

Né à terme sans incident. La **première hémorragie** remonte à l'âge de 13 mois (hématomes), mais le diagnostic n'est posé qu'en 1955 à la suite d'hémorragie par morsure de langue, pour laquelle il doit être transfusé. Hémarthroses récidivantes depuis 1953 aux deux chevilles et aux deux genoux. En 1957, hémorragie par érosion pharyngée nécessitant transfusion, et, en 1960, épistaxis importante.

A l'entrée, en Septembre 1960 : poussée d'hémarthrose au genou droit; cheville droite un peu tuméfiée. Toutes les autres articulations sont normales. Au cours du séjour à MONTAIN, l'enfant a fait une hémorragie dentaire et des poussées d'hémarthrose : au niveau du genou droit et des deux chevilles, et un hématome du quadriceps droit.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 5 mn.

T.T.H. : 5 mn; 7 mn; 13 mn; 18 mn.

Thromb. : r : 56; k : 39; t : 50; T : 145; a : 50; Emx : 100.

C.P. 20 s après 24 h; 24 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 57; 30; 20; 20; 18; 18; 18.

Plasma. : 39; 12; 9; 10; 10; 10; 11.

Sérique : 56; 32; 25; 24; 26; 27; 27.

(Taux de thromboplastine formée : 15 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 4

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

CHAR... Gaël, né en 1955, entré en Avril 1961 à MONTAIN, à l'âge de 6 ans, venant de la Roche-sur-Yon. Grand-père maternel hémophile. Deux cousins germains sont hémophiles, dont Fol... (Obs. N° 9). Une sœur saine, pas de frère.

Né à terme, pas d'incident à la naissance. Mais des ecchymoses faciles se produisent **dès le berceau** et des hématomes dès les premiers pas. A présenté également une hématurie, des hémarthroses des deux chevilles, des deux genoux et des deux coudes. L'examen orthopédique à l'entrée ne montre pas de séquelle articulaire de ces hémarthroses.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 4 mn 15 s.

T.T.H. : 4 mn 15 s; 6 mn; 8 mn; 15 mn.

Thromb. : r : 43; k : 25; t : 47; T : 115; a : 59; Emx : 144.

C.P. 20 s après 18 h; 22 s après 48 h.

T.G.T. :

Global : 67; 62; 52; 38; 33; 37; 33.

Plasma. : 47; 13; 13; 13; 12; 11; 12.

Sérique : 87; 69; 59; 45; 38; 35; 38.

(Taux de thromboplastine formée = 18 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 5

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

DEG... Jean-Marc, né en 1958, est adressé dans le service du Prof. CROIZAT par le Prof. JEUNE pour bilan, en Avril 1959, à l'âge de 1 an.

Un oncle maternel serait mort à la suite d'une épistaxis négligée.

Né à terme, sans histoire hémorragique malgré un forceps. A l'âge de 8 mois, apparaissent les **premières hémorragies**; ecchymoses traumatiques, ou même spontanées, s'estompant en 3 semaines. Leur localisation varie, mais prédomine aux aisselles. A 10 mois, nouvelles séries d'ecchymoses. Hospitalisé à un an pour hématomes multiples aux quatre membres, à la tempe gauche, au niveau de l'aisselle gauche. N'a pas présenté jusqu'à ce jour d'hémorragie muqueuse, conjonctivale ou viscérale.

Bilan hématologique.

T.C. : 48 mn et 120 mn. T. de Howell : 3 mn 40 s.

T.T.H. : 3 mn 40 s; 4 mn 20 s; 8 mn; 14 mn.

Thromb. : r : 46; k : 20; t : 29; T : 95; a : 52; Emx : 108.

C.P. : 30 s après 6 h; 40 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 190; 71; 67; 57; 40; 25; 23.

Plasma. : 68; 34; 17; 15; 14; 15; 15.

Sérique : 87; 87; 69; 67; 43; 31; 28.

(Taux de thromboplastine formée = 34 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 6

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

DET... Claude, né en 1954, vu par le Prof. Agrégé REVOL. Passé héréditaire connu : le grand-père et le grand-oncle maternels sont morts à 44 et 25 ans d'hémorragie. La mère paraît saine et a trois sœurs saines. Le malade, âgé de 4 ans en 1960, a deux frères sains, et un cousin hémophile.

La **première hémorragie** se situe à l'âge de 2 ans après morsure de la langue. A 3 ans, hématome du cuir chevelu. En 1961, une coupure à la main gauche ne saigne pas de façon anormale et cicatrise parfaitement. Le 25 Juin, une coupure de la langue n'entraîne qu'une hémorragie moyenne mais, à la chute de l'escharre, nouvelle hémorragie, nécessitant une transfusion. A la fin du mois de Juillet, à la chute d'une cicatrice de plaie du cuir chevelu, nouvelle hémorragie. Enfin, choc au niveau de l'arcade sourcilière, suivi d'un hématome important, son incision entraîne une hémorragie, un nouvel hématome se reproduit instantanément puis se résorbe. L'enfant n'a pas souffert d'hémarthrose jusqu'à ce jour.

Bilan hématologique.

T.C. : 8 mn et 15 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 5 mn 30 s; 9 mn; 13 mn.

Throm. : r : 38; k : 21; t : 66; T : 125; a : 56; Emx : 127.

C.P. : 2 2s après 6 h; 45 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 70; 53; 43; 35; 26; 25; 25.

Plasma. : 54; 20; 11; 10; 10; 12; 12.

Sérique : 69; 60; 57; 43; 33; 30; 25.

(Taux de thromboplastine formée : 35 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 7

HÉMOPHILIE SPORADIQUE FORME FRUSTE

DIET... Serge, né en 1950, vu par le Dr REVOL en 1958, à l'âge de 8 ans. Hémorragie grave après adénoïdectomie en 1953. Pas d'autres hémorragies depuis. Mais, en 1958, le Dr GIGNOUX hésite avant de pratiquer une amygdaléctomie et demande un bilan.

Bilan hématologique.

T.C. : 14 mn et 22 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : M : 4 mn; 7 mn 30 s; 11 mn; 18 mn.

Thromb. : r : 27; k : 15; t : 36; T : 78; a : 52; Emx : 108.

C.P. : 20 s après 4 h; 70 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 113; 115; 112; 99; 91; 54; 60.

Plasmatique : 104; 92; 46; 14; 13 13; 12.

Sérique : 82; 115; 103; 88; 70; 47; 29.

(Taux de thromboplastine formée = 31 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulants circulants.

OBSERVATION N° 8

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

DOR... Didier, né en 1951, entré à MONTAIN en Octobre 1959, à l'âge de 7 ans, envoyé par le Docteur ALAGILLE. Un oncle maternel est hémophile.

Né à terme, sans incident. En 1952, à l'âge de 1 an, **début des hémorragies**, par une plaie de la lèvre supérieure qui nécessite des transfusions; le diagnostic est alors posé par le Dr J.P. SOULIER. A eu par la suite des hématomes, une hémorragie lors d'une dénudation pour une perfusion sanguine. Première hémarthrose au niveau du genou gauche en 1952 suivie de nombreuses poussées, presque tous les ans. En 1953, hémarthrose au niveau du genou droit, suivie de nombreuses poussées. En 1957, hémarthrose de la cheville droite, puis du coude gauche.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une atrophie importante des deux membres inférieurs, avec une mobilité limitée de la hanche droite (flexum de 6° et abduction limitée à 55°) et une mobilité conservée à la hanche gauche. Au genou droit, subluxation postérieure, rotule fixée, mobilité limitée à 65° par un flexum de 18°. Au genou gauche, mobilité conservée. A la cheville droite, mobilité limitée par un flexum de 22°, et mobilité de la cheville gauche limitée par un flexum de 12°. Les articulations des membres supérieurs ont une mobilité normale. Pendant 2 ans de séjour à MONTAIN, présente des hématomes sous-cutanés ou intra-musculaires, en particulier du deltoïde gauche, du psoas gauche et du triceps brachial gauche et du S.C.M. droit, et une plaie hémorragique du palais. Les poussées d'hémarthroses se renouvellent fréquemment, au niveau des genoux (7 à 8 poussées au genou gauche, 4 au genou droit); une dizaine de poussées au niveau du coude gauche, une au niveau du coude droit. L'enfant est très handicapé au point de vue scolaire et a de la peine à récupérer son retard en raison de ses nombreux séjours à l'infirmerie.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 6 mn.

T.T.H. : 6 mn; 9 mn; 18 mn; 25 mn.

Thromb. r : 112; k : 64; t : 168; T : 345; a : 65; Emx : 186.

C.P. : 20 s après 6 h.

T.G.T. :

Global : 110; 110; 95; 62; 50; 50.

Plasma. : 85; 75; 55; 32; 22; 17; 15.

Sérique : 80; 49; 28; 23; 20; 27; 23.

Un autre T.G.T. a été pratiqué encore plus troublé que le précédent et faisant admettre un taux de thromboplastine formée égal à 5 %. Enfin la recherche d'anticoagulant s'est révélée négative.

OBSERVATION N° 9

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

FOL... Dominique, né en 1950, entré à MONTAIN en Janvier 1959, à l'âge de 8 ans et demi, adressé par l'Hôpital de Nantes. A deux cousins germains hémophiles (dont CHAR..., Obs. N° 4).

Né à terme, sans incident. En 1951, après un traumatisme crânien, présente un hématome sous-cutané nécessitant hospitalisation et transfusions. En 1955, traumatisme du bras gauche avec hémarthrose du coude. A présenté une hémarthrose du genou gauche, et des poussées successives au niveau du genou droit.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une mobilité normale des deux épaules, du coude droit, des hanches, et des tibiotarsiennes. Le coude gauche a une extension limitée par un flexum de 20°, et une prosupination limitée aux 2/3. Le genou droit a une mobilité limitée par un flexum de 20° et le gauche est globuleux, présente une subluxation postérieure du tibia, mais n'a pas de flexum. Pendant un séjour de 2 ans à MONTAIN, le malade a présenté sept poussées du coude droit, cinq du coude gauche, une quinzaine de poussées de la cheville droite. De plus, deux hématomes sous-cutanés de l'avant-bras droit. Il est très handicapé par ses deux genoux qui n'arrivent jamais à être complètement secs et indolores, et, de ce fait, passe la majeure partie de son temps à l'infirmerie, ce qui le retarde au point de vue scolaire. Il semble cependant que la radiothérapie, par séances de 100 r sur chaque genou a réussi à assécher ses deux genoux, du moins pour un certain temps.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 8 mn.

T.T.H. : 8 mn; 23 mn; 35 mn; plus de 1 h.

Thromb. r : 29; k : 35; t : 75; T : 140; a : 55; Emx : 125.

C.P. : 8 s après 6 h; 15 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 79; 55; 55; 49; 35; 30; 30.

Plasma. : 45; 14; 10; 9; 9; 9; 9.

Sérique : 75; 67; 52; 36; 29; 32; 34.

D'autres T.G.T. ont été pratiqués à plusieurs reprises confirmant un taux de thromboplastine formée inférieur à 1 %.

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 10

HÉMOPHILIE SPORADIQUE : FORME FRUSTE

FOUR... Henri, né en 1914, est vu par le Dr FAVRE-GILLY le 20 Mars 1958 à l'âge de 44 ans. Pas d'histoire hémorragique familiale. Personnellement a toujours été sujet aux épistaxis. En 1956, découverte d'un polype à la rectoscopie, dont l'ablation est suivie de rectorragies abondantes. En 1957, douleurs lombaires droites suivies d'hématuries, urographie intra-veineuse normale. En 1958, nouvelle hémorragie intestinale de sang rouge, contemporaine d'ecchymoses spontanées. Nouvelle rectoscopie entièrement normale; par ailleurs, examen clinique négatif.

Bilan hématologique.

T.C. : 6 mn et 14 mn.

T. de Howell : 2 mn 20 s.

T.T.H. : 2 mn 20 s; 3 mn 50 s; 7 mn 30 s; 14 mn 30.

Thromb. : r : 17; k : 6; t : 27; T : 50; a : 60; Emx : 150.

C.P. : 1 mn 40 s après 12 h.

T.G.T. :

Global : 94; 100; 112; 104; 93; 120.

Plasma. : 86; 50; 32; 15; 17; 17.

Sérique : 78; 78; 90; 82; 80; 80; 50.

(Taux de thromboplastine formée = 42 %.)

OBSERVATION N° 11

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

GIR... Christian, né en 1956, est adressé le 14.9.60 au Dr FAVRE-GILLY, à l'âge de 4 ans. Pas de cas d'hémophilie dans la famille maternelle.

A la naissance : pas d'hémorragie du cordon, mais ecchymose frontale droite consécutive à un forceps. Dès l'âge de 8 mois, ecchymoses et hématomes motivant une hospitalisation. Plus tard, a refait des hématomes dans les cuisses à plusieurs reprises et des hémarthroses répétées du genou droit. Un hématome sous-cutané frontal a été incisé, ce qui a provoqué une hémorragie abondante. L'enfant a reçu au total 6 transfusions sanguines.

L'examen clinique en 1960 est entièrement normal, aucune séquelle de l'hémarthrose du genou droit.

Bilan hématologique.

T.C. : 35 mn et 1 h 40 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 5 mn 30 s; 8 mn; 15 mn.

Thromb. : r : 180; K : 58. Les autres chiffres sont incalculables.

C.P. : 16 s après 3 h. et 42 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 76; 70; 90; 70; 59; 51; 45.

Plasma. : 55; 44; 22; 15; 15; 14; 14.

Sérique : 69; 83; 67; 51; 43; 42; 38.

(Taux de thromboplastine formée = 14 %.)

L'examen n'a pas mis en évidence d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 12

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

GUI... Philippe, né en 1954, vu dans le service du Prof. CROIZAT, en 1960, à l'âge de 6 ans. Pas d'histoire hémorragique familiale connue, pas d'incident à la naissance, né à terme.

En 1956, **première hémorragie** par coupure de la langue à l'occasion d'une chute, traitée par suture simple. A partir de 1957, commence à présenter des épistaxis et des ecchymoses fréquents, puis une hémorragie après morsure de la face interne de la joue, enfin une plaie de l'arcade sourcilière, qui, même suturée, saigne abondamment. En 1959, hématome frontal résorbé spontanément en un mois; n'a jamais eu d'hémarthrose.

Des bilans sanguins sont demandés à plusieurs reprises, qui vont contre-indiquer une amygdalectomie et une adénoïdectomie.

Bilan hématologique.

T.C. : 12 mn et 14 mn. T. de Howell : 3 mn 40 s.

T.T.H. : 3 mn 40 s; 5 mn; 9 mn; 16 mn.

Thromb. : r : 40; k : 19; t : 36; T : 95; a : 55; Emx : 122.

C.P. : 20 s après 6 h; supérieure à 2 mn après 24 h.

T.G.T. :

Global : 147; 119; 125; 100; 93; 94; 77.

Plasma. : 99; 76; 55; 24; 20; 17; 17.

Sérique : 105; 81; 80; 62; 48; 40; 37.

D'autres tests ont été pratiqués faisant conclure à un taux de thromboplastine formée égal à 29 %.

L'examen n'a pas mis en évidence d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 13

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

JAC... Jean-Jacques, né en 1953, entré à MONTAIN en Septembre 1960, à l'âge de 7 ans, adressé par l'Hôpital Necker. Un grand-oncle maternel est mort hémophile. A la génération de la mère, quatre oncles hémophiles, une tante dont un fils est hémophile, une autre dont les deux fils sont sains. Le malade est le dernier d'une fratrie de 7, son frère aîné est mort à 17 ans hémophile, un autre est sain, une sœur est mariée et a un fils hémophile, les trois autres sœurs sont saines.

Né à terme, sans incident. Le **diagnostic** a été posé en 1954, à l'occasion d'une gingivorragie, traitée par des transfusions. En 1955, épistaxis importante, nouvelle épistaxis en 1956. A eu de nombreux hématomes sous-cutanés. A constitué des hémarthroses des deux genoux en 1957, ayant récidivé fréquemment depuis cette date.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une mobilité normale du genou droit, un peu limitée du genou gauche, qui est augmenté de volume. Au cours du séjour, a fait trois poussées au niveau du genou gauche. Un examen orthopédique pratiqué en Janvier 1961 n'a relevé de mobilité insuffisante qu'au genou gauche (130°); ce genou ne garde néanmoins pas de flexum.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 5 mn.

T.T.H. : 5 mn; 6 mn; 10 mn; 15 mn.

Thromb. : r : 42; k : 22; t : 106; T : 170; a : 64; Emx : 178.

C.P. : 1 mn 15 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 77; 83; 64; 58; 53; 46; 36.

Plasma. : 87; 77; 46; 25; 14; 15; 15.

Sérique : 100; 92; 95; 89; 90; 78; 82.

(Taux de thromboplastine formée : 17 %.)

La recherche des anticoagulants circulants s'est révélée négative.

OBSERVATION N° 14

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

LAR... René, né en 1956, adressé par le Prof. WERTHEIMER dans le service du Prof. CROIZAT en Décembre 1957, à l'âge de 22 mois. Pas d'histoire hémorragique familiale connue, le malade est le quatrième enfant d'une fratrie de 5, dont trois filles en bonne santé, et un garçon, l'aîné, en bonne santé.

Lui-même est né à terme, sans histoire hémorragique. En Mars 1957, après une chute, constitue un volumineux hématome temporal droit, incisé et drainé, et pour lequel on perfuse l'enfant. Pas d'hémorragie secondaire. Peu de temps après, même localisation d'hématome, ponctionné, sans séquelles. En Décembre 1957, adressé au Pavillon G pour nouvel hématome temporal gauche. A noter que l'enfant ne saigne pas anormalement lorsqu'il se blesse.

Bilan hématologique.

T.C. : 6 mn et 15 mn. T. de Howell : 2 mn 45 s (T : 2 mn 15 s).

T.T.H. : 2 mn 45 s; 5 mn 30 s; 6 mn 30 s; 12 mn 30 s.

Thromb. : r : 31; k : 8; t : 22; T : 61; a : 63; Emx : 170.

C.P. : 18 s après 5 h; 1 mn 15 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 57; 34; 19; 19; 19; 22.

Plasma. : 68; 30; 12; 13; 13; 14.

Sérique : 46; 49; 30; 22; 19; 24.

(Taux de thromboplastine formée : 44 %.)

OBSERVATION N° 15

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

MAR... Albert, né en 1939, vu dans le service du Prof. CROIZAT en 1950, puis en 1957, suivi depuis cette date. Pas d'histoire hémorragique connue dans les antécédents, mais deuxième enfant d'une fratrie de 7, dont 3 sœurs et un frère sont en bonne santé, et deux frères morts l'un à 17 mois d'une hémorragie par rupture du frein de la langue, l'autre à 4 ans d'un hématome péri-rénal.

Le malade est né à terme, a marché à 2 ans. **Première hémorragie** en 1943: coupure du frein de la langue et de la lèvre inférieure après une chute. En 1949, hématurie cédant au repos. En 1953, hémarthrose du genou droit, traité par immobilisation plâtrée. Entre temps, hématomes à plusieurs reprises. En 1957, fracture de la clavicule gauche, suivie d'hématome et ecchymose diffuse, réduction et immobilisation. En 1958, avulsion de 3 dents après transfusions plasmatiques: il se produit néanmoins un hématome de la joue, nécessitant de nouvelles perfusions de sang et de plasma. Peu de temps après, hémorragie par rupture accidentelle du frein de la verge. L'examen clinique, en particulier orthopédique, ne montre aucune séquelle de l'hémarthrose ancienne du genou droit.

Bilan hématologique.

T.C. 22 mn et 32 mn. T. de Howell : 3 mn 40 s.

T.T.H. : 3 mn 40 s; 9 mn; 15 mn; 22 mn.

Thromb. : r : 84; k : 26; t : 90; T : 200; a : 80; Emx : 400.

C.P. : 19 s. après 3 h; 1 mn 30 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 109; 110; 95; 95; 96; 70; 53; 55.

Plasma. : 87; 41; 15; 15; 16; 18; 18.

Sérique : 74; 82; 63; 46; 30; 25; 24; 26.

(Taux de thromboplastine formée : 4 %.)

OBSERVATION N° 16

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

MES... François, né en 1938, adressé en 1949, à l'âge de 11 ans, au Prof. CROIZAT, suivi depuis lors, comme étant le frère de l'Obs. N° 17. Pas d'antécédent hémorragique dans la famille maternelle. Père diabétique. Deuxième enfant d'une fratrie de 8, dont l'aîné est mort à 5 ans des suites d'une hémorragie, un frère est hémophile, deux autres frères et trois sœurs sont sains.

Né à terme, sans incident. **Premier incident à 4 mois** : rectorragie soignée par sérum maternel. En 1945, hémarthrose traumatique du genou gauche, à la suite de laquelle se constitue une rétraction en flexion forcée (talon à la fesse) : une traction forcée est alors entreprise, mais la rotule désinsérée, vient se souder au plateau tibial interne. Cette année, traité par Distilbène. En 1947, la jambe est toujours en équerre. On décide l'intervention (AIX-LES-BAINS) après préparation par distilbène et vitamine K, mais pas de transfusion. Patellectomie et redressement de la jambe. Dans les jours qui suivent, hémorragie importante nécessitant des transfusions, puis suppuration de la paroi. Quelques mois plus tard, après ablation du plâtre, on s'aperçoit de l'échec partiel : pied en valgus, ankylose du genou, en légère flexion. 1948 se passe sans incident. En 1949, hémarthroses traumatiques du genou droit et du coude gauche. Hospitalisé dans le service du Prof. GUILLEMINET : immobilisation du genou droit et ponctions. A cette époque, l'enfant ne prend plus de distilbène, il est vu alors par le Dr FAVRE-GILLY : genou droit mobile mais très tendu, griffe cubitale à gauche par englobement du cubital dans un hématome au voisinage du coude gauche. Traité alors par Thrombase-Subtosan, l'injection créant un hématome de la fesse. En Mai 1949, coup sur coup, sans traumatisme appréciable, l'enfant fait un hématome palpébral gauche, un hématome de l'hypochondre gauche, une hémarthrose de la cheville gauche et une récidue au niveau du genou droit. Traitement de distilbène, mais peu prolongé du fait d'une tension douloureuse des seins. Nouvelle poussée d'hémarthrose du genou droit en Juillet 1949, et petit syndrome méningé. En Septembre 1949, revu dans le service : le Prof. GUILLEMINET tenterait une intervention correctrice sur le genou gauche. Essais de traitements préventifs ; cures d'oestrogènes, vitamine K, transfusions de sang, de plasma, de sérum maternel. Le 24 Avril 1950, après une dernière transfusion de 500 cc de sang citraté, le Prof. GUILLEMINET pratique une ostéotomie de redressement et de dérotation. Au cours et après l'intervention, on passe 800 cc de sang frais, 3 jours après, hémorragie importante, durant 36 heures et nécessitant 1,35 l. de sang et 1,5 l. de plasma. Les suites se passent sans incident et l'enfant peut ensuite reprendre la marche très améliorée sur le plan orthopédique.

Les bilans de laboratoire pratiqués à l'époque montraient tous un allongement très important du T.C. (de l'ordre de 6 h) sauf au début de l'intervention où il avait pu être ramené à 18 mn, un étirement de la courbe électrophotométrique de la coagulation plasmatique, et un défaut important de la consommation de la prothrombine dans le sérum (temps de Quick de l'ordre de 13 s après 24 heures).

Bilan hématologique.

T.C. : term. : plus de 4 h.

Le bilan pratiqué a permis de conclure à un taux de thromboplastine formée inférieur à 1 %.

OBSERVATION N° 17

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

MES... Guy, né en 1952, entré à MONTAIN en Février 1960, à l'âge de 7 ans et demi, envoyé par l'Hôpital de Chambéry. Même histoire familiale que le précédent (Obs. N° 16).

Né à terme, sans incident. Le **diagnostic** est posé à 6 mois à l'occasion d'hématomes suivant des injections intra-musculaires, son frère étant déjà reconnu hémophile. En 1956, hématome frontal incisé. Fait fréquemment des hématomes (plancher de la bouche, avant-bras, doigt). A commencé à faire des hémarthroses des deux genoux à partir de 1957 et des deux chevilles à partir de 1958; a fait également des poussées au niveau des deux coudes.

A l'entrée, l'examen orthopédique ne montre pas de séquelles des hémarthroses, la mobilité de toutes les articulations est normale. A noter que l'enfant n'a jamais eu besoin de transfusion sanguine. Au cours du séjour à MONTAIN, a fait des hématomes (avant-bras gauche, éminence thénar droite, plancher de la bouche, pied droit, cuisse gauche, cou de pied gauche, deux mains), une plaie du cuir chevelu et une hémorragie dentaire. Il a fait des récidives d'hémarthroses des deux tibiotarsiennes et une à chaque gros orteil.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 5 mn; 10 mn; 16 mn.

Thromb. : r : 28; k : 20; t : 102; T : 150; a : 64; Emx : 178.

C.P. : 11 s après 5 h; 17 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 67; 40; 30; 27; 24; 30; 30.

Plasma. : 47; 17; 11; 9; 10; 9; 10.

Sérique : 76; 33; 27; 27; 29; 36; 35.

(Taux de thromboplastine formée = 40 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 18

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

MOR... Jean-Claude, né en 1948, entré à MONTAIN en Novembre 1958, à l'âge de 10 ans. L'enfant a un oncle maternel hémophile. Il est le troisième enfant d'une fratrie de 5, il a deux frères hémophiles (Obs. N°s 19 et 20) et un frère sain et une sœur saine.

Né à terme, sans incident. En 1954, une **coupure de la lèvre supérieure** ne s'arrête qu'après cinq transfusions de sang et de plasma. En 1957, hémarthrose du genou droit. Par ailleurs, fait facilement des ecchymoses et saigne longtemps après les chutes de dents. En 1958, plaie traumatique du cuir chevelu.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une mobilité normale de toutes les articulations même du genou droit, qui n'a pas de flexum, mais est augmenté de volume. Par ailleurs, amyotrophie de 2 cms, du quadriceps droit. Au cours du séjour, a fait des hémorragies dentaires, une épistaxis, une plaie du palais, des hématomes divers (mollet gauche, région pré-tibiale gauche, 2 avant-bras, sterno-cleido-mastoïdien droit, deltoïde gauche, temporal droit) et enfin, des ecchymoses au niveau de la cuisse et de la jambe droite. A fait plusieurs poussées d'hémarthrose, une à l'épaule droite, 4 au genou droit, 5 à la cheville droite, 6 à la cheville gauche, une au poignet droit, et une au niveau d'une articulation métatarso-phalangienne droite.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 6 mn.

T.T.H. : 6 mn; 10 mn; 20 mn; 33 mn.

Thromb. : r : 45; k : 40; t : 88; T : 170; a : 59; Emx : 147.

C.P. : 12,5 s après 6 h; 24 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 105; 75; 70; 70; 72; 70; 43.

Plasma. : 73; 55; 30; 20; 16; 15; 15.

Sérique : 130; 101; 83; 86; 75; 70; 85.

D'autres T.G.T. ont été pratiqués confirmant le précédent. Le taux de thromboplastine formée a été trouvé à 20 %.

Pas d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 19

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

MOR... Gérard, né en 1944, frère de l'Obs. N° 18. On note chez lui jusqu'en 1958, date à laquelle il est testé en même temps que ses frères, sa première hémorragie vers un an après coupure de lèvre; par la suite, plusieurs hématuries, et plusieurs poussées d'hémarthrose au niveau des cou-

Bilan hématologiques.

T.C. 43 mn et 60 mn. T. de Howell : 5 mn.

T.T.H. : 5 mn; 9 mn; 15 mn; 23 mn.

Thromb. : r : 47; k : 16; t : 47; T : 110; a : 69; Emx : 222.

C.P. : 11 s après 5 h; 30 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 100; 83; 77; 77; 75; 72; 80.

Plasma. : 71; 65; 48; 27; 14; 11; 10.

Sérique : 65; 55; 58; 51; 45; 36; 42.

(Taux de thromboplastine formée : 20 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 20

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

MOR... Alain, né en 1955, frère de l'Observation N° 18.

On note chez lui une hémorragie du frein de la langue à 17 mois. Par la suite, plusieurs ecchymoses et hématomes traumatiques. Tous les incidents hémorragiques ont nécessité chez ce malade une transfusion de sang et deux de plasma. L'histoire n'est connue que jusqu'en 1958, date à laquelle le malade est testé en même temps que ses frères.

Bilan hématologique.

T.C. : 30 mn et 2 h; T. de Howell : 4 mn 30 s.

Thromb. : r : 30; k : 20; t : 50; T : 100; a : 28; Emx : 39.

T.G.T. :

Global : 87; 93; 61; 44; 34; 41; 38.

Plasma. 58; 29; 14; 12; 14; 16; 17.

Sérique : 67; 28; 29; 22; 21; 23; 23.

(Taux de thromboplastine formée = 20 %.)

OBSERVATION N° 21

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

MORV... Alexis, né en 1911, adressé dans le service du Prof. CROIZAT et du Dr REVOL est âgé de 50 ans. Deux oncles maternels étaient hémophiles, un frère est mort à 23 ans hémophile. Le malade a 4 sœurs saines dont 3 à descendance (filles et garçons) saine; la quatrième est la mère de l'Obs. N° 30.

Né à terme, sans incident, les **premières hémorragies**, épistaxis, remontent à la première enfance, et la première poussée d'hémarthrose se situerait au niveau du genou gauche, à l'âge de 3 ans. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, épistaxis multiples spontanées et traumatiques, gingivorragies au brossage des dents, hématomes formés après écorchure du palais ou morsure de langue. On note quelques hématuries spontanées et des ecchymoses spontanées et traumatiques en grand nombre, dont l'une à 12 ans après chute de bicyclette. Enfin, nombreuses poussées d'hémarthroses aux deux genoux, aux deux chevilles, aux deux poignets, et au niveau des petites articulations des doigts et des orteils. Les chutes de dents de lait sont peu hémorragiques à l'inverse des extractions dentaires (à 29 et 42 ans) suivies de transfusions sanguines. En 1940, à l'âge de 29 ans, après une partie de football, traumatisme violent de l'aine droite entraînant un énorme

hématome intra-musculaire qui gagne toute la partie droite de l'abdomen et remonte jusqu'au diaphragme. Il s'en suit une anémie importante et le malade est très long à se remettre. Après cette date, il poursuit son métier (cordonnier) et les multiples coupures des doigts ne saignent pas très longtemps en général. A partir de l'âge de 25 ans, on note une nette diminution des épistaxis, gingivorragies, l'apparition d'hémorragies du vitré avec au F.O. des cicatrices de chorio-rétinite ancienne et une baisse de l'acuité visuelle, et la disparition des poussées des petites articulations; par contre, les hanches, les genoux et l'épaule droite sont le siège de poussées longues et douloureuses. L'examen orthopédique actuel (Dr FAVRE-GILLY) montre l'absence de toute séquelle articulaire au niveau de l'épaule gauche, des poignets, chevilles, des doigts et des orteils. Par contre, la mobilité de l'épaule droite ne permet pas au malade de lever le bras plus haut que l'horizontale; il semble moins gêné en dehors des poussées, et le deltoïde n'est pas atrophié. La prosupination est impossible par ankylose du coude droit, la main droite est en pronation; l'extension de l'avant-bras est limitée par un flexum de 30°, mais la mobilité en flexion est normale (de 30° à 140°). La mobilité du coude gauche est moins gênée dans la prosupination, main gauche en position intermédiaire, mais il existe un flexum de 80° limitant l'extension, et la mobilité en flexion est réduite de 80° à 90°. Les deux hanches sont atteintes, la droite moins mobile que l'autre. Le genou droit est hypertrophié; œdème des parties molles, et de la peau, sillonnée par des veinules sous-cutanées. La température cutanée est normale, il n'existe pas de flexum; la mobilité en flexion est limitée à 100°. Pas d'atrophie du quadriceps. Le genou gauche est plus atteint, tuméfié, œdème des parties molles, nette subluxation postérieure du tibia. Léger flexum de 10°, la mobilité en flexion est de 90°. Il existe une légère atrophie du quadriceps et le malade a de la peine à soulever le talon du plan du lit. Enfin, à la marche, le malade ne peut prendre appui sur sa jambe gauche qu'en s'aidant d'une canne. Les examens radiologiques confirment les séquelles d'hémarthroses au niveau de l'épaule gauche, des deux coudes et des deux genoux. Le malade a reçu au total cinq à six transfusions.

Bilan hématologique.

T.C. : 6 mn et 10 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 5 mn; 9 mn; 14 mn.

Thromb. : r : 35; k : 16; t : 72; T : 123; a : 72; Emx : 257.

C.P. : 18 s après 6 h; 42 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 45; 22; 28; 33; 36; 45; 50.

Plasma. : 52; 17; 12; 12; 10; 11; 13.

Sérique : 42; 22; 23; 25; 33; 41; 45.

(Taux de thromboplastine formée : 25 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 22

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

PERD. Alain, né en 1953, vu en consultation par le Dr FAVRE-GILLY, à l'âge de 7 ans. Pas d'histoire hémorragique familiale connue.

Né à terme, sans histoire hémorragique. Mais par la suite, a toujours été enclin à faire des hématomes et des ecchymoses. Le 6 Juillet 1960, l'enfant, après une chute de vélo est amené comateux à l'Hôpital de Bourg. Une hémiparésie gauche avec Babinski apparaît, et la radiographie du crâne montre une fracture du pariétal droit. Trépanation, volet temporal, hématome pariéto-occipital de 50 cc, comprimant le cerveau. L'enfant parle en fin d'intervention, puis retombe dans le coma. Reprise de conscience les 9 et 10 Juillet, puis apparaît une ophtalmoplégie droite, et surtout le sang ne cesse de traverser les pansements. Le Docteur FAVRE-GILLY, appelé en consultation le 20 Juillet, fait pratiquer outre les transfusions de sang, des transfusions de plasma anti-hémophilique. Nouvelle intervention le 21 Juillet, qui enlève 70 cc de caillots noirâtres. L'hémorragie continue malgré un total de 28 transfusions de sang frais et de plasma antihémophilique, et l'enfant meurt le 5 Août 1960.

Bilan hématologique.

Celui-ci a été pratiqué alors que l'enfant recevait journellement des transfusions de sang ou de plasma.

T.C. : 5 mn et 11 mn. T. de Howell : 2 mn.

T.T.H. : 2 mn; 3 mn 20 s; 6 mn 50 s; 12 mn.

Thromb. : r : 23; k : 10; t : 34; T : 70; a : 54; Emx : 117.

T.G.T. :

Global : 60; 52; 32; 24; 23; 23; 23.

Plasma. : 43; 16; 14; 15; 16; 16; 16.

Sérique : 75; 72; 45; 30; 24; 26; 28.

(Taux de thromboplastine formée = 34 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 23

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

PER... Olivier, né en 1958, vu par le Dr FAVRE-GILLY en 1959, à l'âge de 15 mois. Aucune histoire hémorragique familiale connue. Deuxième enfant d'une fratrie de deux, l'aîné, 4 ans, est sain.

Né à terme, pas d'hémorragie à la naissance. Dès que l'enfant commence à marcher (à 9 mois), il présente des ecchymoses frontales et crâniennes. En Août 1959, épistaxis abondante, méchée et cautérisée. L'enfant est vu en consultation le 10 Septembre 1959 pour persistance depuis 8 jours d'un volumineux hématome frontal gauche traumatique.

Bilan hématologique.

T.C. : 15 mn et 35 mn. T. de Howell : 5 mn 30 s.

T.T.H. : 5 mn 30 s 7 mn 30 s; 15 mn; 38 mn.

Thromb. : r : 42; k : 40; t : 68; T : 150; a : 27; Emx : 37.

C.P. : 19 s après 6 h; 40 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 83; 45; 35; 32; 33; 33; 33.

Plasma. : 68; 40; 14; 10; 11; 10; 12.

Sérique : 72; 39; 35; 34; 43; 42; 43.

(Taux de thromboplastine formée : 25 %.)

OBSERVATION N° 24

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

PER... Yves, né en 1954, adressé dans le service du Prof. CROIZAT par le service du Dr GIGNOUX en 1960, à l'âge de 6 ans. On note une tendance hémorragique chez le grand-père et le grand-oncle maternels. Aîné d'une fratrie de 3 enfants, deux sœurs le suivent, 3 et 2 ans, saines.

Né à terme, pas d'histoire hémorragique à la naissance. A présenté souvent des ecchymoses et hématomes, mais jamais d'hémorragies extériorisées ou d'hémarthroses. Le 26 Juin 1960, on pratique après un bilan sommaire une adénoïdectomie et une amygdalectomie, aussitôt suivies d'hémorragie cataclysmique traitée par transfusions et un premier bilan est pratiqué.

A l'occasion d'une crise comitiale survenue en Décembre 1960, un E.E.G. pratiqué montre un très actif foyer irritatif gauche d'aspect pseudo-rythmique à localisation essentiellement rolandique. On discute la relation de cette comitialité avec l'anémie cérébrale post-hémorragique qui a dû se produire dans les suites de l'adénoïdectomie.

Bilan hématologique.

T.C. : 19 mn et 27 mn. T. de Howell : 5 mn 30 s.

T.T.H. : 5 mn; 6 mn 30 s; 10 mn; 16 mn.

C.P. : 10 s après 5 h; 24 s. après 24 h.

Thromb. : r : 37; k : 25; t : 68; T : 130; a : 58; Emx : 138.

T.G.T. :

Global : 105; 82; 73; 63; 68; 57; 43.

Plasma. : 76; 51; 20; 14; 14; 15; 15.

Sérique : 70; 84; 73; 81; 76; 95; 90.

(Taux de thromboplastine formée : 20 %.)

D'autres bilans ont été faits, amenant aux mêmes conclusions.

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 25

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

PER... Patrice, né en 1949, vu par le Dr FAVRE-GILLY en 1959 à l'âge de 10 ans. Aucun antécédent familial connu, enfant unique né à terme.

On ne connaît pas la date de la première hémorragie, mais on sait que l'enfant faisait facilement des ecchymoses et qu'il aurait présenté une hémarthrose de la cheville droite. En 1958, après une chute, hématome ou hémarthrose du genou droit. L'enfant est montré au Dr FAVRE-GILLY le 28.5.59, à la suite d'un hématome de la joue, consécutif à une avulsion dentaire. L'examen clinique ne montre pas de séquelle tant au niveau de la cheville droite que du genou droit.

Bilan hématologique.

T.C. : 7 mn et 12 mn. T. de Howell : 2 mn 30 s.

Thromb. : r : 14; k : 12; t : 49; T : 70; a : 44; Emx : 79.

T.G.T. :

Global : 190; 82; 60; 40; 25; 19; 17; 17.

Palsma. : 90; 80; 47; 20; 13; 12; 13.

Sérique : 103; 89; 90; 99; 97; 56; 34; 22.

(Taux de thromboplastine formée : 20 %.)

OBSERVATION N° 26

HÉMOPHILIE SPORADIQUE GRAVE

PET... Yves, né en 1948, entré à MONTAIN en Octobre 1958, à l'âge de 10 ans, adressé par l'Hôpital de Lons-le-Saunier (Jura).

Né à terme sans incident. L'hémophilie n'est envisagée qu'en 1952, à l'occasion d'une hospitalisation pour hémorragie après coupure d'un doigt. Nouvelle hospitalisation pour épistaxis, nécessitant transfusion. En 1955, aurait eu une hémarthrose de la hanche gauche. En 1956, fracture du fémur gauche, traité par broche transfémorale et nombreuses transfusions. En 1958, hématome sous-cutané frontal. Dans le cours de sa vie, a fait des hémarthroses du genou droit et des coudes.

A l'entrée, hémarthrose du genou gauche en cours, (mobilité limitée en flexion à 90°). La flexion du genou droit est limitée à 110°. En cours de séjour (Mai 1959), un nouveau bilan orthopédique montre une mobilité normale des épaules, des hanches, des poignets et des chevilles. La mobilité est limitée au niveau du coude gauche par un flexum de 35°, du coude droit, du genou droit (115°), du genou gauche (105°), dont seule la flexion est limitée. Au cours de 3 ans de séjour à MONTAIN, le malade a présenté des hématomes (dos, jambe puis cuisse et fesse droite, deltoïde droit), une hématurie, 4 épistaxis et de nouvelles poussées d'hémarthroses : une dizaine au coude gauche, 6 au coude droit, 4 au genou droit, 3 au genou gauche, une à la cheville gauche.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 6 mn 45 s.

T.T.H. : 6 mn 45 s; 17 mn 30 s; 54 mn; 70 mn.

Thromb. : r : 85; k : 45; t : 66; T : 206; a : 46; Emx : 88.

C.P. : 30 s après 6 h; 40 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 110; 108; 115; 88; 105; 85; 65.

Plasma. : 94; 77; 36; 20; 15; 14; 13.

Sérique : 95; 81; 95; 69; 58; 56; 42.

(Taux de thromboplastine formée : moins de 1 %.)

Il semble que le malade ait acquis à la suite des multiples transfusions reçues, un anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 27

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

POCH... Jean-Pierre, né en 1951, entré à MONTAIN en Février 1960, après plusieurs séjours hospitaliers à Belfort, Montbeliard et dans le service du Prof. CROIZAT. Frère de l'Obs. N° 28.

Né à terme, sans incident. Hospitalisé à Lyon, à l'âge de 1 an, en Avril 1952, pour hémorragie incoercible après ponction d'un hématome de la joue droite : premières transfusions de sang et de plasma. En 1953, hématome de la cuisse gauche, premières hémarthroses des deux chevilles. En 1954, le genou gauche est atteint. En 1957, hémarthrose de la cheville droite, hématome du plancher de la bouche et hémorragie dentaire. Nouvelles poussées d'hémarthroses du genou gauche et de la cheville droite. En 1958, le genou droit est atteint à son tour, et subit plusieurs poussées d'hémarthroses. Hématurie, épistaxis, nouvelles hémorragies dentaires en 1958 et 1959. En 1960, hémarthroses récidivantes du coude droit, puis du coude gauche.

A l'entrée, bilan orthopédique : mobilité normale des épaules, des coudes, des poignets, des hanches et des chevilles (mobilité de 20 à 80°). Les deux genoux, déformés et hypertrophiés, mais secs, n'ont pas de flexum, et se fléchissent jusqu'à 150°. On note une légère amyotrophie du quadriceps gauche; léger genu valgum gauche avec pied plat valgus. Au cours d'un an de séjour à MONTAIN, le malade a présenté deux hémorragies dentaires, un hématome du triceps sural droit, des poussées d'hémarthroses : 6 au niveau du genou droit, 4 du genou gauche, une à chaque cheville, 3 au coude droit et 5 au coude gauche.

Bilan hématologique.

T.C. : 20 mn et 35 mn. T. de Howell : 5 mn.

T.T.H. : 5 mn; 9 mn; 13 mn; 25 mn.

Thromb. : r : 37; k : 16; t : 51; T : 140; a : 68; Emx : 225.

C.P. : 18 s après 24 h; 10 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 59; 41; 31; 29; 31; 28; 28.

Plasma. : 59; 45; 23; 15; 13; 13; 13.

Sérique : 61; 42; 33; 32; 32; 30; 32.

(Taux de thromboplastine formée : 9 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

D'autres bilans pratiqués ont abouti aux mêmes résultats.

OBSERVATION N° 28

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

POCH... Alain, né en Mars 1959, frère de l'Obs. N° 27. Hospitalisé dans le service du Prof. BERNHEIM.

Né à terme sans incident. Récemment, l'enfant se mord la langue en tombant, pas d'hémorragie immédiate, mais dans la nuit suivante, méléna important; hospitalisé à Montbeliard puis dans le service du Prof. BERNHEIM à LYON.

Bilan hématologique.

T.C. : 9 mn et 12 mn. T. de Howell : 3 mn 20 s.

T.T.H. : 3 mn 20 s; 5 mn 30 s; 10 mn; 17 mn.

Thromb. : r : 40; k : 24; t : 86; T : 150; a : 58; Emx : 138.

Consommation de prothrombine : après 5 h : 22 s.

T.G.T. :

Global : 67; 57; 56; 41; 31; 24; 22.

Plasma. : 48; 23; 12; 9; 9; 8; 8.

Sérique : 74; 76; 70; 52; 45; 28; 22.

(Taux de thromboplastine formée = 25 %.)

Pas d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 29

ANGIO-HÉMOPHILIE FAMILIALE FRUSTE

POU... Joël, né en 1952, entré à MONTAIN en Janvier 1960, à l'âge de 8 ans, venant du Pas-de-Calais. Le grand-père maternel était hémophile. La mère est fille unique. Le malade est le deuxième enfant d'une fratrie de 5 dont deux sœurs et un frère sont sains, un frère est hémophile.

On note que le malade fait facilement des hémorragies dentaires et des épistaxis. N'a jamais eu d'hémarthrose, ni d'hématome.

Bilan hématologique.

T.S. : trouvé très allongé à plusieurs examens.

T.C. : 7 mn et 11 mn. T. de Howell : 3 mn 05 s.

T.T.H. : 3 mn 05 s; 4 mn; 6 mn 50 s; 11 mn.

Thromb. : r : 22; k : 10; t : 103; T : 135; a : 74; Emx : 278.

C.P. : 80 s après 12 h; plus de 2 mn après 24 h.

T.G.T. :

Global : 51; 26; 22; 22; 22; 20; 19.

Plasma. : 64; 39; 17; 14; 14; 13; 13.

Sérique : 53; 35; 24; 22; 21; 22; 22.

(Taux de thromboplastine formée = 60 %.)

OBSERVATION N° 30

HÉMOPHILIE SPORADIQUE GRAVE

POUR... Pierre, né en 1951, entré à MONTAIN en Octobre 1958, à l'âge de 7 ans et demi, envoyé par le Dr ALAGILLE. Les grand-père et grand-oncle maternels étaient hémophiles. Des deux oncles maternels hémophiles, l'un est mort à 23 ans, l'autre constitue l'Obs. N° 21.

Né à terme, sans incident. Au cours de la première année, fait un hématome sous-cutané de l'aîne puis un hématome de la main droite; le diagnostic d'hémophilie est posé par le Dr SOULIER. En 1954, plaie de la lèvre supérieure nécessitant des transfusions. La même année, premières hémarthroses des deux chevilles. En 1955, hématome du cou. En 1956, le malade a déjà reçu 40 transfusions : il fait un ictère post-transfusionnel. En 1957, hémarthrose du genou droit, hématomes sous-cutanés divers.

A l'entrée, mobilité normale des épaules, des poignets, des hanches. Le coude gauche est normal, le coude droit est en cours de poussée d'hémarthrose; de même pour le genou droit, le genou gauche a une mobilité normale ainsi que la cheville droite. La mobilité de la cheville gauche est limitée de 15° dans la flexion dorsale. Au cours des deux ans de séjour à MONTAIN, le malade a présenté : des hématomes (main et avant-bras droit, bras gauche, dos du pied gauche) et une hématurie. Il a été surtout gêné par des récurrences d'hémarthrose, 4 de la cheville gauche, une au niveau de la cheville droite, et surtout, une dizaine de poussées du genou droit, qui lui ont imposé de longs séjours à l'infirmerie, et laissé un genou globuleux, même entre les poussées, avec une synoviale épaissie.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 5 mn.

T.T.H. : 5 mn; 18 mn; 45 mn; 80 mn.

Thromb. : r : 30; k : 20; t : 54; T : 105; a : 62; Emx : 169.

C.P. : 10 s après 12 h; 10 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 85; 70; 42; 30; 24; 24.

Plasma. : 60; 31; 12; 12; 12; 13.

Sérique : 75; 67; 47; 36; 28; 26.

(Taux de thromboplastine formée : 6 %.)

D'autres bilans ont été pratiqués, aboutissant aux mêmes résultats.

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 31

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RAM... Pierre, né en 1928, vu par le Prof. CROIZAT en Janvier 1961, à l'âge de 33 ans. Aîné d'une fratrie de six (dont les Obs. N°s 32 et 33) on connaît les antécédents hémophiles. L'arrière-grand-oncle maternel était hémophile de même que le grand-père mort d'une hémorragie interne après appendicéctomie. Un oncle maternel était hémophile, décédé dans d'autres circonstances. Le père est sain, la mère a présenté des hémorragies dentaires dès l'âge de 8 ans, a saigné abondamment à l'occasion de l'incision d'un panaris, mais ses règles et ses accouchements furent normaux. Le malade a un frère et deux sœurs sains, deux frères hémophiles (Obs. 32 et 33). Enfin, il a une fille saine.

Lui-même n'a pas eu d'incident hémorragique notable **jusqu'à la deuxième enfance** : il saigne alors abondamment à la suite d'une incision de furoncle de la face postérieure d'un genou. On note à 14, 18 et 30 ans des hémorragies suivant les extractions dentaires n'ayant cependant pas nécessité de transfusion. A 18 ans, au 6^e jour d'une appendicéctomie, hémorragie intestinale traitée par sang maternel et conservé, distilbène et K trombyl. N'a jamais présenté d'hémarthroses. Le bilan actuel est demandé avant une extraction dentaire.

Bilan hématologique.

T.C. : 15 mn et 25 mn. T. de Howell : 3 mn 10 s.

T.T.H. : 3 mn 10 s; 4 mn 10 s; 9 mn; 16 mn.

T.G.T. :

Global : 93; 60; 49; 33; 28; 26; 25; 24.

Plasma. : 60; 39; 17; 13; 14; 15; 15.

Sérique : 83; 46; 37; 23; 22; 20; 22; 24.

(Taux de thromboplastine formée = 44 %.)

Le T.G.T. sérique du malade est assez bien corrigé par l'addition de sérum d'un hémophile A.

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 32

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RAM... Lucien, né en 1931, vu par le Dr REVOL en 1960 à l'âge de 29 ans. Même histoire familiale que l'Obs. N° 31.

Lui-même n'a pas de descendance.

Jusqu'à l'âge de 12 ans, ne présente aucun syndrome hémorragique. **A 12 ans**, à la suite d'un coup, hématome du cuir chevelu, nécessitant l'hospitalisation sans transfusion. A 28 ans, une chute de ski entraîne un hématome énorme de la face postérieure de la cuisse et de la jambe. Le malade n'a jamais présenté d'hémarthrose, n'a pas reçu de transfusion sanguine.

Bilan hématologique.

T.C. : 9 mn et 11 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 6 mn 45 s; 13 mn; 19 mn 30 s.

Thromb. : r : 28; k : 10; t : 47; T : 85; a : 58 : Emx : 138.

T.G.T. :

Global : 94; 75; 61; 32; 22; 20; 18.

Plasma. : 69; 31; 14; 13; 14; 14; 15.

Sérique : 99; 89; 77; 74; 71; 46; 27.

(Taux de thromboplastine formée = 53 %.)

Pas d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 33

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RAM... Gérard, né en 1946, adressé dans le service du Prof. CROIZAT à l'âge de 14 ans pour plaies et hématome de la région malaire gauche, consécutifs à un accident. (Frère des Obs. 31 et 32).

Première hémorragie à l'âge de 9 ans, durant 15 jours à la suite de l'incision d'un furoncle de la fesse gauche. Des hémorragies suivant des extractions dentaires à l'âge de 11 ans, n'a pas eu de transfusion jusqu'à l'hospitalisation actuelle. Pas d'hémarthrose.

Bilan hématologique.

T.C. : 10 mn et 16 mn. T. de Howell : 3 mn.

T.T.H. : 3 mn; 4 mn 30 s; 7 mn 20 s; 13 mn.

Thromb. : r : 28; k : 14; t : 58; T : 100; a : 60; Emx : 150.

C.P. : plus de 2 mn après 5 h.

T.G.T. :

Global : 57; 23; 10; 10; 12; 12; 12.

Plasma. : 68; 56; 44; 36; 26; 18; 15.

Sérique : 73; 54; 52; 41; 31; 23; 20.

(Taux de thromboplastine formée : 53 %.)

OBSERVATION N° 34

HÉMOPHILIE FAMILIALE FRUSTE

REB... Jean-Marie, né en 1939, vu par le Prof. CROIZAT en 1961, à l'âge de 22 ans, on note que le grand-père maternel avait tendance à saigner facilement, mais que la mère a deux sœurs et un frère sains.

Né à terme, sans histoire hémorragique. Le malade a présenté à plusieurs reprises des hématomes, longs à se résorber, et, à l'âge de 10 ans, on aurait écarté une amygdalectomie devant un T.C. allongé. Le bilan actuel est demandé en vue d'extractions dentaires.

Bilan hématologique.

T.C. : 5 mn et 10 mn. T. de Howell : 5 mn 30 s.

T.T.H. : 5 mn 30 s; 7 mn; 11 mn; 18 mn.

Thromb. : r : 23; k : 14; t : 63; T : 100; a : 64; Emx : 178.

C.P. : 1 mn 30 s après 5 h.

T.G.T. :

Global : 91; 87; 83; 69; 54; 42; 24.

Plasma. : 63; 42; 20; 14; 13; 14; 14.

Sérique : 89; 72; 77; 67; 42; 30; 21.

(Taux de thromboplastine formée = 48 %.)

OBSERVATION N° 35

HÉMOPHILIE SPORADIQUE GRAVE

RE... Georges, né en 1933, vu dans le service du Prof. CROIZAT en 1949, à l'âge de 16 ans, suivi depuis cette date.

Né à terme, marche à 12 mois, sans incident. **Première hémarthrose** du genou droit à 17 mois, suivie en 1935 d'une hémarthrose du genou gauche. Les années suivantes, poussées d'hémarthroses des deux genoux, puis des deux chevilles. On note aussi des ecchymoses au moindre choc. En 1949, premier bilan d'hémostase, suivi d'un traitement œstrogénique qui n'arrive pas à corriger les tests. En Avril 1950, reçoit un éclat de verre au niveau de sa paupière droite; ce traumatisme est suivi d'un volumineux hématome rétro-orbitaire, qui, vu trop tard et malgré la transfusion de plasma, amène une atrophie optique et cécité définitive de l'œil droit. Une avulsion dentaire en Novembre 1954 se passe sans beaucoup d'incidents, mais le malade est revu en 1955 pour une nouvelle poussée d'hémarthrose du genou gauche.

Le diagnostic définitif d'hémophilie B n'est fait avec certitude qu'en Novembre 1957 seulement. Le malade est revu en Septembre 1960, à l'âge de 27 ans; l'examen clinique montre une mobilité limitée du coude gauche par un flexum de 20°, et un angle de flexion limité à 100°. Le genou droit se fléchit à 80° seulement, et son extension est gênée par un flexum de 25°. Le genou gauche se fléchit à 120° seulement, son extension est gênée par un flexum de 15°. La cheville droite peut être mobilisée dans un angle de 20°, et le pied est légèrement équin. Les autres articulations ont une mobilité normale. On apprend que le malade, malgré de très nombreuses absences, a pu suivre ses classes, passé son certificat d'études à 14 ans. Il a été obligé d'interrompre un apprentissage de menuisier, pour présenter son brevet de comptable, qu'il n'a pu réussir; mais passe celui de photographe et exerce ce métier actuellement.

Bilan hématologique.

T.C. : 45 mn et plus de 4 h. T. de Howell : 7 mn.

T.T.H. : 7 mn; 10 mn; 15 mn; 23 mn.

Thromb. : r : 23; k : 7; t : 70; T : 100; a : 69; Emx : 222.

C.P. : 11 s après 6 h; 25 s après 48 h.

T.G.T. :

Global : 68; 71; 67; 61; 65; 62; 45.

Plasma. : 74; 61; 40; 21; 14; 13; 15.

Sérique : 72; 64; 59; 47; 37; 34; 29.

(Taux de thromboplastine formée = 8 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 36

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RIT... Michel, né en 1949, entré à MONTAIN en Octobre 1960, venant de Pont-Saint-Esprit et né dans le Finistère. Le grand-oncle maternel était hémophile, et aurait eu deux frères hémophiles et une sœur sans descendance hémophile. La mère a une sœur dont la descendance n'est que féminine. Enfin les enfants sont les trois aînés d'une fratrie de six, comportant par ailleurs trois filles saines. (Frère des Obs. N°s 37 et 38).

Le malade est né à terme sans incidant. **Découverte de l'hémophilie** en 1953 à l'occasion d'examen systématique devant hémorragie de son frère Bertrand. Depuis 1954, on remarque qu'il saigne facilement lors de plaies (front, arcade sourcilière, bras gauche). Il a fait une hémarthrose du genou gauche.

A l'entrée, l'examen orthopédique ne montre pas de séquelle articulaire. Pas d'histoire hémorragique pendant un an de séjour à MONTAIN, mais une chute sur la paume de la main droite, le bras en extension, a provoqué en Février 1961 une luxation du coude droit réduite sous A.G. et transfusion sanguine, menace de Volkmann sous plâtre mais on peut dire que les suites ont été les mêmes que celles d'un sujet non hémophile.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 3 mn 50 s.

T.T.H. : 3 mn 50 s; 5 mn 10 s; 7 mn 30 s; 12 mn.

Thromb. : r : 39; k : 23; t : 47; T : 109; a : 48; Emx : 92.

C.P. : 28 s après 24 h; 58 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 58; 25; 16; 15; 15; 16; 15.

Plasma. : 42; 16; 10; 10; 11; 10; 12.

Sérique : 56; 34; 27; 25; 25; 23; 32.

(Taux de thromboplastine formée = 37 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 37

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RIT... Bertrand, né en 1951, entre à MONTAIN en Octobre 1960, à l'âge de 9 ans et demi. (Frère des Obs. N°s 36 et 38).

Lui-même né à terme, sans incident. On ne découvre l'hémophilie qu'en 1953 à l'occasion d'une hémarthrose du coude droit. Depuis, a présenté après des traumatismes répétés (enfant turbulent) des plaies hémorragiques (nécessitant parfois une suture), un hématome du visage en 1957, et plusieurs poussées d'hémarthroses des deux coudes et des deux genoux.

A l'entrée, l'examen montre une extension limitée du coude droit, qui présente un flexum de 20°; sa prosupination est cependant conservée. Les autres articulations ont toutes une mobilité normale. Pas d'histoire hémorragique pendant le séjour à MONTAIN, si ce n'est deux hématomes sous-cutanés.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 3 mn 55 s.

T.T.H. : 3 mn 55 s; 4 mn 50 s; 7 mn 30; 12 mn.

C.P. : 25 s après 18 h; 45 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 96; 51; 24; 28; 26; 30; 31.

Plasma. : 67; 42; 18; 17; 17; 22; 17.

Sérique : 84; 43; 26; 28; 26; 27; 28.

(Taux de thromboplastine formée = 37 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 38

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

RIT... William, né en 1953, entre à MONTAIN en Octobre 1960, à l'âge de 7 ans. (Frère des Obs. N°s 36 et 37).

Né à terme sans incident. **Première hémorragie** très importante en 1955 après une plaie du front. Par la suite, présente de nombreuses plaies du cuir chevelu, très hémorragiques, un hématome de la face en 1959, et quelques poussées d'hémarthroses des deux coudes, des deux genoux et de la cheville droite.

A l'entrée, l'examen orthopédique ne montre aucune séquelle articulaire. L'enfant ne présente pas d'histoire hémorragique pendant son séjour à MONTAIN, sauf un hématome traumatique péri-orbitaire.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn 5 mn; 7 mn 50 s; 13 mn.

Thromb. : r : 33; k : 16; t : 39; T : 88; a : 42; Emx : 72.

C.P. : 20 s après 24 h; 40 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 59; 31; 15; 13; 14; 14; 14.

Plasma. : 42; 29; 10; 11; 12; 12; 12,5.

Sérique : 59; 30; 23; 20; 24; 27; 30.

(Taux de thromboplastine formée : 37 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 39

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

SCHA... Jean-Claude, né en 1951, entré à MONTAIN en Mars 1960, à l'âge de 8 ans et demi venant de Metz. L'hémophilie est transmise par la grand-mère maternelle. La mère a un frère et trois sœurs sains. La grand-mère maternelle, d'un deuxième mariage, a un fils hémophile et deux filles. Le malade est le troisième enfant d'une fratrie de cinq, dont l'aîné est mort à 4 ans d'une hémorragie par coupure de la langue, un autre frère est hémophile, le frère et la sœur cadets sont sains.

Né à terme sans incident. **A partir de 1954**, l'enfant présente des hématomes sous-cutanés (frontal, scrotal) et des hémorragies dentaires. En 1955, première hémarthrose des deux genoux, et jusqu'en 1960, on note une poussée d'hémarthrose par an à l'un ou l'autre des deux genoux. En Janvier 1960, hémarthrose de la cheville gauche.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une mobilité normale des épaules, coudes, poignets et hanches. Le genou droit ne peut s'étendre à cause d'un flexum de 15°, et se fléchit jusqu'à 130°. La mobilité du genou gauche est limitée à 140°. Aux chevilles : flexion dorsale de 20°, extension de 70°, petite atrophie du quadriceps droit (1,5 cm). Au cours des séjours à MONTAIN : hématomes du poignet droit, paume de la main droite, pied droit, cuisse droite, fessier droit, grand dorsal droit. Quelques récurrences d'hémarthroses (une à chaque genou, 2 ou 3 à chaque cheville, une au gros orteil gauche).

Bilan hématologique.

T. de Howell : 3 mn 45 s.

T.T.H. : 3 mn 45 s; 4 mn 45 s; 7 mn; 14 mn.

Thromb. : r : 55; k : 32; t : 72; T : 160; a : 66; Emx : 200.

C.P. : 13 s après 24 h; 17 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 83; 80; 65; 73; 59; 62; 59; 58.

Plasma. : 73; 55; 39; 16; 14; 13; 15; 17.

Sérique : 95; 72; 84; 92; 85; 85; 68; 70.

(Taux de thromboplastine formée = 15 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 40

HÉMOPHILIE FAMILIALE FRUSTE

SEL... Philippe, né en 1904, vu par le Dr REVOL en 1961, à l'âge de 57 ans. On connaît dans la famille des sujets qui saignaient facilement au moindre traumatisme. Un frère est mort accidentellement. La découverte clinique de l'hémophilie remonte à la première enfance; nombreux hématomes sur les cuisses en particulier, forçant à un repos de 15 jours chaque fois. A 18 ans, hématome profond de la fosse iliaque droite après un traumatisme important, nécessitant un repos de 6 mois. N'a jamais présenté ni hématuries, ni hémarthroses, n'a pas subi d'intervention chirurgicale.

Bilan hématologique.

T.C. : 9 mn et 14 mn. T. de Howell : 6 mn 30 s.

T.T.H. : 6 mn 30 s; 7 mn 30 s; 11 mn; > 20 mn.

Thromb. : r : 40; k : 21; t : 89; T : 150; a : 66; Emx : 194.

C.P. : 20 s après 24 h; 24 s après 36 h.

T.G.T. :

Global : 70; 65; 58; 38; 26; 26; 34.

Plasma. : 63; 38; 21; 14; 14; 12; 13.

Sérique : 69; 54; 42; 22; 21; 22; 27.

(Taux de thromboplastine formée = 42 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 41

HÉMOPHILIE FAMILIALE FRUSTE

SERV... Albert, vu par le Prof. Agrégé REVOL en 1961 à l'âge de 28 ans. Pas d'antécédents héréditaires hémorragiques, sa fratrie comporte deux sœurs et un frère sains; un frère est décédé accidentellement, non hémophile, un autre serait mort d'une hémorragie digestive, enfin le frère aîné est suspect d'hémophilie, saignant très longtemps après les avulsions dentaires.

Né à terme, sans incident, les **premières manifestations** de l'affection sont représentées par des épistaxis assez fréquentes dans l'enfance. A l'âge de 15 ans, une coupure large du front par coup de faux saigne pendant une semaine, mais ne nécessite pas de transfusion. Un peu plus tard, une coupure d'un pied par une hachette entraîne des hémorragies pendant 3 semaines. A l'âge de 27 ans, hémorragies discontinues durant un mois après avulsion dentaire. Mais entre temps, le malade a présenté des plaies ne saignant pas anormalement, jamais d'hémarthroses, pas de transfusion. A fait son service militaire sans histoire hémorragique. Le bilan actuel est pratiqué à la suite d'une coupure d'un doigt entraînant des hémorragies à chaque pansement.

Bilan hématologique.

T.C. : 8 mn et 10 mn. T. de Howell : 2 mn 30 s.

T.T.H. : 2 mn 30 s; 3 mn 30 s; 5 mn 50 s; 9 mn.

Thromb. : r : 20; k : 9; t : 71; T : 100; a : 67; Emx : 203.

C.P. : 40 s après 2 h; 47 s après 18 h.

T.G.T. :

Global : 86; 30; 16; 17; 22; 25; 27.

Plasma. : 69; 25; 11; 8; 8; 8; 9.

Sérique : 76; 64; 30; 27; 31; 35; 39.

(Taux de thromboplastine formée : 37 %.)

OBSERVATION N° 42

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

SUC... Alain, né en 1954, entrée à MONTAIN en Septembre 1960, à l'âge de 6 ans et demi, venant de Montluçon.

Né à terme, sans incident. En 1955, hématome du cuir chevelu après chute. En 1956, hémorragie importante après coupure de la lèvre. Le diagnostic est posé en 1957. En 1959, hémarthrose du genou gauche, puis du coude droit en Février 1960, et hématome de l'avant-bras droit.

A l'entrée, la mobilité de toutes les articulations est normale, mais on note un syndrome de Volkmann au niveau de l'avant-bras droit avec rétraction des doigts en griffe. Au cours du séjour à MONTAIN, a fait des hématomes au niveau de l'avant-bras gauche, du dos de la main gauche, des ischio-jambiers puis de la fesse et cuisse droites, de la face, enfin de la région rétro-malléolaire du pied droit avec limitation de la flexion dorsale du pied qui cède ensuite. Une hémarthrose de la cheville droite. Son syndrome de Volkmann a remarquablement régressé sous l'influence de la rééducation musculaire.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 6 mn.

T.T.H. : 6 mn; 8 mn 30 s; 13 mn; 18 mn.

Thromb. : r : 53; k : 27; t : 104; T : 184; a : 67; Emx : 203.

C.P. : 10 s après 24 h; 14 s après 48 h.

T.G.T. :

Global : 97; 62; 34; 21; 22; 23; 23.

Plasma. : 52; 30; 15; 14; 13; 14; 17.

Sérique : 85; 69; 59; 39; 39; 42; 47.

(Taux de thromboplastine formée = 44 %.)

Recherche d'anticoagulant négative.

OBSERVATION N° 43

HÉMOPHILIE FAMILIALE GRAVE

TAIN... Marcel, né en 1928, entré pour bilan dans le service du Prof. CROIZAT en 1959, à l'âge de 31 ans. On remonte jusqu'aux grands-parents maternels qui n'avaient pas de tendance hémorragique. Deux oncles maternels étaient hémophiles. Un cousin est hémophile, sans descendance hémophile. Enfin le malade a un frère (37 ans) hémophile qui a deux enfants (un garçon et une fille) sains. Lui-même n'a pas de descendance.

Né à terme, sans histoire hémorragique, il présente à partir de 1933, des **hémarthroses** aux deux genoux, aux deux coudes, des hématomes avec impotence fonctionnelle surtout du M.I. droit. En 1944, une appendicectomie, sous transfusion, est suivie d'hématome profond, engendrant une occlusion, guérie médicalement. Présente à plusieurs reprises des épistaxis et des gingivorragies. En 1948, une ténotomie du tendon d'Achille droit est décidée pour palier aux inconvénients d'un pied bot équin, intervention sous transfusion. En Novembre 1959, le malade entre dans le service après un accident de moto, il présente alors un hématome de la paupière gauche, une hémarthrose du genou droit, un hématome de la paroi thoracique et une ecchymose sous-conjonctivale droite. L'examen clinique, en particulier, orthopédique, montre alors des séquelles des hémarthroses anciennes au coude gauche, au genou gauche, dont la flexion est limitée. Le genou droit est tuméfié, siège d'hémarthrose récente, la tibiotalarsienne droite est bloquée en équinisme. Pas de séquelle des hémarthroses anciennes de la hanche droite et de la cheville gauche.

Bilan hématologique.

T.C. : 30 mn et 50 mn. T. de Howell : 10 mn.

T.T.H. : 10 mn; 13 mn; 18 mn; 35 mn.

Thromb. : r : 20; k : 15; t : 52; T : 87; a : 68; Emx : 212.

C.P. : 14 s après 5 h; 35 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 135; 128; 110; 85; 84; 132; 117.

Plasma. : 60; 48; 18; 11; 12; 11.

Sérique : 95; 81; 75; 70; 60; 38; 35.

(Taux de thromboplastine formée = moins de 1 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 44

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

TER... Bernard, né en 1955, adressé dans le service du Prof. CROIZAT par le Prof. GUILLEMINET en 1958, à l'âge de 3 ans. Il n'existe pas d'histoire hémorragique familiale.

Enfant né étonné : hémorragie méningée vérifiée à la P.L. et longue réanimation. A la naissance, on note aussi une luxation congénitale bilatérale des hanches, qu'on essaye de réduire par immobilisation plâtrée. L'enfant marche en boitant à 18 mois. En Juin 1958, l'enfant est examiné en vue d'une réduction sanglante de ses luxations, mais finalement, on reporte l'intervention vers l'âge de 10 ans. Nouveau bilan systématique en Septembre 1961.

Bilan hématologique.

T.C. : 15 mn et 21 mn. T. de Howell : 4 mn 30 s.

T.T.H. : 4 mn 30 s; 8 mn; 13 mn 30 s; 22 mn.

Thromb. : r : 27; k : 12; t : 41; T : 80; a : 56; Emx : 127.

C.P. : 26 s après 4 h; 1 mn 25 s après 24 h.

T.T.H. :

Global : 106; 105; 110; 110; 110; 120.

Plasma. : 94; 89; 48; 20; 15; 16.

Sérique : 106; 106; 106; 90; 102; 95.

(Taux de thromboplastine formée = 35 %.)

La recherche des anticoagulants circulants est négative.

OBSERVATION N° 45

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

TOS... Daniel, né en 1948, entré à MONTAIN en Octobre 1959, à l'âge de 10 ans, venant de Auch (Gers). Un oncle maternel serati mort en bas âge. Le malade est l'aîné d'une fratrie de 4 enfants, il a un frère hémophile (Obs. N° 46), deux sœurs (nées en 1952 et 1955).

Né à terme, sans incident. Fait des ecchymoses dès sa première année. En 1951, plaie de la lèvre inférieure motivant l'hospitalisation et des transfusions. C'est alors que le diagnostic est posé. En 1956, fracture de la rotule droite et hémarthrose du genou droit, récidivante, semble-t-il. Entre temps, fait facilement des ecchymoses et des hématomes.

A l'entrée, nombreux petits hématomes sous-cutanés sur les deux membres inférieurs, la mobilité des articulations est normale, sauf celle du genou droit, où l'on note une augmentation de volume, pas de flexum mais une mobilité limitée à 110°. Au cours de 3 ans de séjour à MONTAIN, le malade a présenté : des hématomes fréquents : intra-musculaires (deltoïde droit, sous-épineux gauche) et sous-cutanés, aux deux avant-bras, au thorax, au cuir

chevelu, dans la fosse lombaire et à la cuisse droite. Il a eu une hémorragie après coupure d'un doigt et deux hémorragies dentaires. Les hémarthroses sont plus rares : une poussée à la cheville droite, une au genou gauche et trois poussées au genou droit.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 12 mn.

T.T.H. : 13 mn; 16 mn; 22 mn; 30 mn.

Thromb. : r : 55; k : 80; t : 119; T : 255; a : 60; Emx : 152.

C.P. : 12,5 s après 6 h; 1 mn 25 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 136; 97; 104; 105; 108; 100; 90.

Plasma. : 96; 91; 70; 75; 37; 30; 24.

Sérique : 142; 120; 165; 102; 71; 49; 48.

(Taux de thromboplastine formée : 7 %.)

Recherche d'anticoagulants circulants négative.

OBSERVATION N° 46

HÉMOPHILIE FAMILIALE MOYENNE

TOS... Serge, né en 1951, entré à MONTAIN en Octobre 1958, à l'âge de 7 ans, venant de Auch. (Frère de l'Obs. N° 45).

Né à terme, sans incident. On signale de nombreuses ecchymoses et des gingivorragies en bas âge. En 1954, hématome volumineux de la région coccygienne, incisé. A fait depuis 1958 des hémarthroses du coude droit et des deux genoux.

A l'entrée, les épaules, les poignets et les hanches ont une mobilité normale. Le coude droit est normal. La mobilité du coude gauche est bonne, mais on note un varus de 15°. Mobilité du genou droit de 138°, limitée par un flexum de 18°. Le genou gauche est globuleux, en subluxation postérieure, mobilité de 160° limitée par un flexum de 20°. La cheville gauche est bien mobile, la cheville droite en poussée a une flexion dorsale jusqu'à 55° et une extension de 70°. Au cours d'un séjour de 3 ans à MONTAIN, le malade a présenté une épistaxis, une hématurie et des ecchymoses et hématomes très nombreux en raison de la turbulence : deltoïde des deux côtés, bras gauche, avant-bras et main gauche, avec paralysie transitoire du médian à la main; thorax, les deux quadriceps, fesse et psoas, le triceps gauche. L'hémarthrose du genou gauche a récidivé une quinzaine de fois, celle de la cheville droite une dizaine de fois, on a noté deux poussées du genou droit, une de la cheville gauche et du coude gauche, une hémarthrose du deuxième orteil gauche.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 12 mn 30 s.

Thromb. : r : 60; k : 64; t : 112; T : 237; a : 57; Emx : 139.

C.P. : 12 s après 8 h; 30 s après 18 h.

T.G.T. :

Global : 115; 96; 91; 75; 66; 72; 55.

Plasma. : 120; 110; 72; 30; 18; 16; 15.

Sérique : 125; 81; 104; 73; 60; 52; 46.

(Taux de thromboplastine formée = 7 %.)

Recherche des anticoagulants circulants négative.

OBSERVATION N° 47

HÉMOPHILIE SPORADIQUE GRAVE

TRE... William, né en 1951, entré à MONTAIN en Janvier 1959, à l'âge de 8 ans, venant de Compiègne. On ne connaît des antécédents personnels que l'existence d'hémarthroses du genou droit et de la cheville gauche en Juin et Juillet 1958.

A l'entrée, la mobilité des épaules, coudes et poignets est normale. Attitude scoliotique, bascule légère du bassin en bas et à gauche. Rotation interne de la hanche droite limitée, hanche gauche normale. Le genou gauche conserve une bonne mobilité tandis que celle du genou droit est de 115°, limitée par un flexum de 8°, chevilles : droite 15° et 61°, gauche 10° et 80°. Au cours des séjours à MONTAIN, le malade a présenté des hématomes assez nombreux (deltoïde, biceps, avant-bras droit, pouce droit, cuisse, et jambe gauches, région parotidienne droite), une ecchymose traumatique de l'œil gauche, une épistaxis et une gingivorragie. Des poussées d'hémarthroses : six du genou droit, une du genou gauche et de la cheville droite, deux de l'épaule droite, une au niveau de l'index gauche.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 7 mn.

T.T.H. : 7 mn; 13 mn; 20 mn; > 30 mn.

C.P. : 11 s après 12 h; 18 s après 24 h.

Thromb. : r : 22; k : 18; t : 74; T : 115; a : 58; Emx : 143.

T.G.T. :

Global : 115; 105; 105; 110; 90; 79; 73.

Plasma. : 100; 80; 50; 36; 21; 14; 14.

Sérique : 115; 115; 82; 79; 82; 80; 70.

(Taux de thromboplastine formée : moins de 1 %.)

Recherche des anticoagulants circulants négative.

OBSERVATION N° 48

HÉMOPHILIE FAMILIALE LÉGÈRE

VESC... Jean, né en 1939, hospitalisé en Février 1960 dans le service du Prof. CROIZAT, à l'âge de 20 ans. On retrouve une histoire hémorragique chez le grand-père maternel. Les trois oncles maternels sont sains. Fait partie d'une fratrie de 9 enfants, 4 filles saines, deux garçons (26 et 16 ans) sains, deux frères hémophiles (27 ans, et l'autre décédé après appendicectomie).

Né à terme, sans incident hémorragique. Depuis 1941, présente des épistaxis, des gingivorragies, des hématomes fréquents, et saigne facilement après une plaie. En 1955, hématome du psoas. En 1956, hémorragie après avulsions dentaires, entraînant une transfusion sanguine. En 1957, hématurie après une angine. En 1958, hématome traumatique du bras gauche. N'aurait jamais présenté d'hémarthrose jusqu'à l'histoire actuelle; est adressé dans le service pour hémarthrose traumatique du genou droit, et hématomes du mollet droit et du dos de la main droite. Après 4 jours de traction, le genou est indolore, plus de flexum, mais le malade conserve un petit choc rotulien.

Bilan hématologique.

T.C. : 9 mn et 12 mn. T. de Howell : 4 mn.

T.T.H. : 4 mn; 8 mn; 13 mn.

Thromb. : r : 35; k : 17; t : 68; T : 120; a : 60; Emx : 150.

C.P. : 20 s après 5 h; 40 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 84; 71; 85; 63; 71; 57; 60.

Plasma. : 53; 32; 20; 15; 14; 15; 15.

Sérique : 66; 57; 56; 54; 50; 50; 42.

(Taux de thromboplastine formée = 3 %.)

Il n'a pas été trouvé d'anticoagulant circulant.

OBSERVATION N° 49

HÉMOPHILIE SPORADIQUE LÉGÈRE

VIN... Gérard, né en 1955, adressé par le service du Prof. JEUNE dans le service du Prof. CROIZAT en 1957, à l'âge de 2 ans. Pas d'histoire hémorragique familiale connue, a un frère (4 ans) sain.

Enfant né à terme, sans histoire hémorragique. A partir de 5 mois, commence à faire des ecchymoses et hématomes. A 7 mois, eczéma de la face. Hospitalisé depuis l'âge de 5 mois. En 1956, hémorragie par coupure de la langue, durant 8 jours, malgré électrocoagulation et coagulants généraux. Hématome frontal la même année suivi d'une nouvelle hémorragie linguale au même point, entraînant une petite anémie hypochrome. En 1957, rectorragie, puis otorragies, et le 13.2.57, il est adressé dans le service pour bilan.

Bilan hématologique.

T.C. : 7 mn et 19 mn. T. de Howell : 3 mn 30 s.

T.T.H. : 3 mn 30 s; 6 mn 30 s; 9 mn 30 s; 15 mn.

Thromb. : r : 36; k : 18; t : 28; T : 72; a : 55; Emx : 122.

C.P. : 14 s après 6 h; 22 s après 24 h.

T.G.T. :

Global : 90; 90; 71; 43; 35; 29; 19.

Plasma. : 69; 55; 50; 26; 20; 17.

Sérique : 70; 67; 66; 65; 67; 62.

(Taux de thromboplastine formée : 20 %.)

OBSERVATION N° 50

HÉMOPHILIE SPORADIQUE GRAVE

WAG... Serge, né en 1949, entré à MONTAIN en Novembre 1958, à l'âge de 9 ans, venant de Paris. Pas d'histoire familiale.

Il aurait fait de nombreuses épistaxis, des hématomes divers et des hémarthroses du genou gauche et des deux chevilles.

A l'entrée, l'examen orthopédique montre une mobilité normale des épaules, des poignets, des hanches, des genoux et des chevilles. Seuls, les coudes ont une flexion limitée (coude droit à 135°, coude gauche à 143°).

Au cours de deux ans de séjour à MONTAIN, le malade a présenté des hématomes très nombreux (thorax, deltoïdes, bras droit, avant-bras gauche, quadriceps droit et gauche, région des ischio-jambiers droits, triceps sural, jambier antérieur, mollet gauche), quelques ecchymoses, une otorragie, qui a nécessité une transfusion, une hémorragie par morsure de la langue. Les articulations les plus atteintes ont été le genou gauche (une dizaine de poussées), le coude droit (8 poussées), l'épaule gauche (4 poussées). On a noté une poussée du genou droit, et l'on a discuté des hémarthroses de hanches pour des douleurs des deux hanches; enfin le cinquième doigt de la main gauche et le gros orteil gauche ont aussi été atteints.

Bilan hématologique.

T. de Howell : 10 mn 30.

T.T.H. : 10 mn 30 s; 18 mn 15 s; 60 mn; 140 mn.

Thromb. : r : 38; k : 18; t : 41; T : 105; a : 65; Emx : 186.

C.P. : 8 s après 12 h; 15 s après 3 h.

T.G.T. :

Global : 160; 110; 112; 120; 120; 120; 120.

Plasma. : 105; 98; 75; 46; 21; 25; 23; 17.

Sérique : 80; 68; 65; 68; 55; 82; 65; 65.

(Taux de thromboplastine formée = 5 %.)

Recherche d'anticoagulants circulants négative.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE DE L'HÉMOPHILIE B

Les 50 observations d'hémophiles B ci-dessus rapportées, nous ont permis de recueillir des notions valables sur le caractère familial de la diathèse, ses modes de début, les localisations hémorragiques et leurs conséquences, et de distinguer, suivant l'expression clinique, 4 formes cliniques depuis les plus graves jusqu'aux plus frustes.

I. — LES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Un inventaire familial a pu être mené à bien pour les 50 hémophiles. Dans la plupart des cas nous avons pu remonter jusqu'aux arrière-grands-parents dans la famille maternelle, et reconstituer leur descendance; cet inventaire a été positif pour 36 sujets dont l'hémophilie nous est apparue comme familiale, et négatif pour 4 autres, que nous désignerons comme sporadiques.

Comme certains sujets examinés appartiennent à la même famille, (3 sujets par famille dans 3 familles, 2 sujets par famille dans 5 autres familles), le nombre des familles différentes pour ces 50 hémophiles se trouve réduit à 39.

L'étude du caractère héréditaire et familial peut donc porter sur 39 familles.

— La notion d'un grand-père maternel hémophile a été retrouvée dans 9 familles sur 39, soit 23 %. Cette transmission de la tare en ligne directe par l'intermédiaire de la mère transmetteuse est la meilleure preuve de l'hérédité récessive liée au sexe (chromosome X).

— **L'existence d'oncles**, grands-oncles, cousins ou neveux dans la famille maternelle, alors que le grand-père maternel ne saigne pas, permet d'affirmer la transmission par la mère dans 9 autres familles, soit 23 %. Dans ces familles, la tare paraît s'être transmise par la mère ou la grand-mère maternelle.

— **L'existence de plusieurs cas dans la même fratrie** est le seul caractère familial observé dans 7 familles, soit 18 %; mais comme seuls les garçons sont atteints et qu'ils ne sont pas tous atteints, la seule explication plausible reste celle de l'hérédité récessive liée au sexe (chromosome X) comme dans les cas précédents. Le même caractère peut être retrouvé par analogie dans les 25 familles où plusieurs cas ont été observés.

— **L'absence d'autres cas connus** de diathèse hémorragique caractérise 14 familles (36 %), où nous n'avons relevé que le cas observé. Dans ces cas dits sporadiques, on peut discuter la mutation apparue chez le malade ou l'hérédité méconnue. Comme aucun critère clinique ou biologique ne nous a permis de distinguer ces cas sporadiques des cas familiaux, nous considérons que le terme sporadique n'est qu'un prête-nom d'attente pour des cas dont le caractère familial peut être révélé plus tard par la naissance d'un jeune frère ou d'un neveu hémophile. D'ailleurs le cas N° 49 avait été considéré comme sporadique jusqu'à la naissance d'un jeune frère dont l'hémophilie vient d'être vérifiée récemment au laboratoire.

II. — LES MODES DE DÉBUT

Nous avons pu faire préciser l'âge auquel est survenue la première hémorragie et la localisation de cette première hémorragie dans 43 cas sur 50.

Le mode de début s'est produit :

— **A la naissance dans 2 % des cas** : il s'agissait d'une hémorragie méningée dans le seul cas où la diathèse s'est révélée aussi précocement.

— **Au cours de la première année dans 26 % des cas**, correspondant à 11 cas, où des ecchymoses ont été notées au berceau.

— **Entre 1 et 2 ans, dans 39 % des cas** : c'est l'époque des premiers pas et des premières chutes : en tombant, l'enfant se sec-

tionne le frein de la langue ou le frein de la lèvre sur ses premières dents et il saigne abondamment, ou il développe un hématome sous-cutané, en particulier une bosse frontale après chute sur la tête, ce fut le mode de début dans 17 cas.

— **Entre 2 et 5 ans, dans 16 % des cas**, soit chez 7 sujets. Le mode de début est un peu plus varié que dans les cas précédents puisque des hémorragies par plaie tégumentaire, des ecchymoses, des hématomes sous-cutanés, une hémarthrose, des épistaxis ou des gingivorragies ont pu constituer la première manifestation.

— **Entre 5 et 14 ans, dans 14 % des cas**. On ne trouve plus que 6 sujets dont la première manifestation se soit produite à l'âge scolaire : il s'est agi en 3 cas d'une plaie cutanée, en 1 cas d'une épistaxis, en 1 cas d'un hématome sous-cutané, en 1 cas d'une hémarthrose.

— **A l'âge adulte dans 2 % des cas**. Ce début tardif n'a été enregistré que chez un seul malade, celui de l'Observation N° 10 dont la première manifestation a été une rectorragie à l'âge de 44 ans.

Cette étude nous montre nettement que cette diathèse se manifeste exceptionnellement à la naissance, mais qu'il est assez précoce puisqu'elle se manifeste :

- **avant l'âge de 2 ans** dans 67 % des cas,
- **avant l'âge de 5 ans** dans 83 % des cas,
- **avant l'âge de 14 ans** dans 98 % des cas.

Les types les plus fréquents des premières manifestations hémorragiques sont, par ordre de fréquence :

- **les ecchymoses et hématomes sous-cutanés**, dans 19 cas (44 %),
- **les hémorragies par plaies** cutanées ou muqueuses, en particulier de la langue ou des lèvres, dans 14 cas (32 %),
- **les épistaxis** dans 3 cas (7 %),
- **les hémarthroses** dans 2 cas (5 %).

Les débuts par une hémorragie méningée, une rectorragie ou une hémorragie du cordon sont exceptionnels.

III. — LES HÉMORRAGIES EXTÉRIORISÉES

Nous grouperons sous ce titre les hémorragies des muqueuses, extériorisées par le nez, la bouche, l'anus ou l'urètre, et les hémorragies par plaies tégumentaires, traumatiques ou opératoires.

A. — Hémorragies des muqueuses

Ce sont les plus nombreuses : exceptionnellement spontanées, elles succèdent le plus souvent à des traumatismes, parfois minimes et difficiles à retrouver à l'interrogatoire.

1°) Les Epistaxis.

Elles ont été retrouvées chez 17 sujets sur 50 (34 %). Dans 3 cas c'est une seule épistaxis qui est signalée par le malade ou son entourage; dans les 14 autres cas, les malades ont présenté un plus ou moins grand nombre d'épistaxis. Dans 16 cas sur 17, ces épistaxis relevaient toujours de traumatismes, même minimes (grattage ou attouchement de la muqueuse nasale). Un seul malade a présenté, à de nombreuses reprises des épistaxis spontanées, qui ont constitué sa manifestation hémorragique prédominante : il s'agit de l'angiohémophile B de l'observation N° 29 dont le temps de saignement a été trouvé allongé à la plupart des examens.

Ces épistaxis n'ont été qu'en 2 cas la première hémorragie de l'hémophile; exceptionnelles dans la première enfance, elles se voient surtout chez l'enfant de 2 à 12 ans et chez l'adolescent, puis se font de plus en plus rares à l'âge adulte.

Aucun examen rhinologique n'a été pratiqué à la suite de ces épistaxis, permettant de préciser l'aspect de la muqueuse et le siège précis de l'hémorragie.

Le traitement local banal (mèche et tamponnement antérieur) a toujours suffi à arrêter les épistaxis chez 15 malades sur 17. La mèche était souvent imbibée de thrombase. Deux sujets seulement ont été hospitalisés, une fois pour être transfusé, et dans les 2 cas l'hémorragie qui durait depuis 48 heures a été enrayée peu après les transfusions de sang ou de plasma.

2°) Les Gingivorragies.

Elles ont été notées dans 16 cas sur 50 (32 % des cas). Il nous a été impossible de faire préciser à chaque malade le nombre de ses gingivorragies. Mais elles peuvent être considérées comme fréquentes et bénignes, lorsqu'elles surviennent après des micro-traumatismes répétés tels que le brossage des dents; elles sont plus rares, mais plus sérieuses quand elles apparaissent après la chute des dents de lait chez l'enfant, ou chez l'adulte à la suite d'avulsions dentaires.

— Les hémorragies dues au **brossage des dents** se voient surtout chez l'adolescent et l'adulte (5 cas sur 50, soit 10 %), elles revêtent le type de petits saignements répétés chaque matin, qui s'interrompent dans la journée, mais peuvent, par leur répétition quotidienne amener à une petite anémie hypochrome. Les hémorragies par dent cariée revêtent le même type évolutif.

— Les hémorragies par **chute de dents de lait** sont l'apanage de la seconde enfance. Nous les trouvons dans 5 cas sur 50 (10 %); elles ont duré de quelques heures à 2 jours, ont le plus souvent cédé spontanément ou après compression locale ou application locale d'hémostatique, mais dans un cas, une hémorragie rebelle a nécessité des transfusions sanguines.

— Les hémorragies par **extractions dentaires** se voient au contraire surtout chez l'adulte; nous les avons retrouvées chez 7 hémophiles sur 50 (14 %) dont 6 adultes et un enfant. Elles sont abondantes et durables. Dans 3 cas elles se sont arrêtées après 3 jours de traitement local uniquement. Dans les 4 autres cas elles ne se sont arrêtées, au bout de plusieurs jours, qu'après de multiples transfusions; en un cas un volumineux hématome de la joue s'est constitué après une extraction dentaire. En un cas enfin, une transfusion correctrice pratiquée immédiatement avant l'avulsion dentaire n'a pas empêché la production des hémorragies qui ont nécessité de nouvelles transfusions.

3°) Les autres hémorragies buccales.

Elles sont dues à des plaies des lèvres, de la langue, des joues et du palais; nous les avons retrouvées chez 13 hémophiles sur 50.

— **Les hémorragies des lèvres** n'ont été notées que chez 6 hémophiles sur 50 (12 %) et pour l'un d'eux ont constitué la première hémorragie, à l'âge de un an. Un traumatisme était à l'origine

dans les 6 cas : morsure ou le plus souvent chute sur une dent qui sectionne le frein de la lèvre supérieure ou celui de la lèvre inférieure. Dans 3 cas sur 6, le traitement hémostatique local n'a pas suffi et le sujet a dû recevoir plusieurs transfusions sanguines.

— Les **hémorragies de la langue**, un peu plus fréquentes que les précédentes ont été retrouvées dans 10 cas sur 50 (20 %). Elles n'ont jamais constitué la première manifestation de l'hémophilie. Toujours traumatiques, elles succèdent à des plaies de la pointe de la langue, ou du frein de la langue, dues à une morsure lors d'une chute ou lors de la mastication. La plaie du frein de la langue entraîne toujours une hémorragie extériorisée, celle de la langue proprement dite peut s'extérioriser insuffisamment et donner lieu à un hématome lingual ou sub-lingual. Chez 5 sujets sur 6, l'hémorragie s'est arrêtée au bout de quelques heures ou de quelques jours, après un traitement hémostatique local; un seul sujet a eu besoin de transfusions sanguines.

— Les **hémorragies des joues et du palais** sont rares : 2 cas par morsure de la joue au cours de la mastication, 3 cas d'érayure du palais au cours de la mastication par un élément piquant ou tranchant du bol alimentaire.

4°) Les hémorragies pharyngées.

Elles n'ont été observées qu'à la suite d'interventions sur les amygdales ou les végétations. Trois malades ont été opérés parce qu'on ignorait l'existence de leur hémophilie; deux d'entre eux ont subi une adénoïdectomie et ont présenté d'abondantes hémorragies, qui ont finalement cédé à la compression locale en 1 cas, à des transfusions sanguines dans l'autre cas; un troisième malade a subi en même temps, à l'âge de 6 ans, une amygdalectomie et une adénoïdectomie; il a présenté des hémorragies très abondantes, qui n'ont cédé qu'au bout de plusieurs jours, après de multiples transfusions de sang.

5°) Les hémorragies digestives.

— Les **hématémèses** paraissent très rares, nous n'en avons relaté qu'un seul cas, qui s'est révélé être une épistaxis déglutie.

— Les **melænas** semblent rares aussi; il est possible que des malades aient eu du sang noir dans leurs selles à la suite d'épistaxis ou d'hémorragies buccales dégluties. En fait, nous n'avons

trouvé qu'un seul sujet chez qui un melæna relevait d'une invagination du diverticule de Meckel, comme devait le montrer l'intervention chirurgicale. Cette intervention a nécessité un grand nombre de transfusions de sang.

— Les **rectorragies**, rares dans ce groupe, n'ont été retrouvées que chez un malade, chez qui la rectoscopie montra l'existence de polypes. La récurrence des rectorragies après électro-coagulation de ces polypes a conduit à pratiquer un bilan de la coagulation, amenant la découverte d'une hémophilie fruste chez cet homme de 46 ans.

6°) Les hématuries.

Elles ont été décrites dans 8 observations sur 50 (16 %). 5 hémophiles, âgés de moins de 20 ans, n'ont fait qu'une hématurie dans leur vie. Trois autres, parvenus à l'âge adulte, en ont présenté plusieurs. Il a été difficile de connaître la cause de ces hématuries : en un cas ce fut à la suite d'une angine, en trois cas elles sont apparues spontanément. Un seul des malades s'est plaint de lombalgies au moment de leur apparition, mais nous n'avons pas retrouvé le résultat des explorations radiologiques pratiquées; enfin toutes ces hématuries ont cédé spontanément, au simple repos au lit, dans des délais inférieurs à quatre jours.

7°) Les hémorragies de sièges divers.

Nous n'avons rencontré qu'une seule **otorragie**, chez un enfant de Montain, qui a saigné à l'occasion d'une perforation de tympan par otite aiguë; cette otorragie, peu abondante, a cédé spontanément.

B. — Hémorragies tégumentaires

Nous grouperons sous ce titre les plaies, qu'elles soient d'origine traumatique ou opératoire.

1°) Les **plaies cutanées traumatiques** ont été retrouvées chez 15 hémophiles sur 50 (30 %); elles ont trouvé leur origine dans la turbulence de certains enfants, dans le sport ou le métier chez l'adulte. Nous n'avons retenu que les plaies qui ont entraîné des hémorragies anormalement abondantes ou prolongées. Il faut noter qu'à

certaines périodes de leur existence, certains sujets peuvent ne pas saigner anormalement à l'occasion de plaies tout aussi fréquentes. Ces plaies siègent sur tout le corps : le front, l'arcade sourcilière, le cuir chevelu, les doigts sont les localisations les plus fréquentes. Le plus souvent, un pansement compressif local a suffi à enrayer l'hémorragie; en un seul cas, une plaie d'un doigt a nécessité des transfusions multiples.

2°) **Les plaies cutanées** opératoires concernent 12 sujets (24 %); 5 d'entre eux ont eu des actes de petite chirurgie, les 7 autres ont eu des interventions chirurgicales.

— **Des actes de petite chirurgie** ont été pratiqués chez 2 sujets pour des furoncles; c'est l'abondance de l'hémorragie secondaire qui a amené la découverte de l'hémophilie.

Dans 2 autres cas, la ponction d'un hématome de la joue et l'incision d'un hématome de l'arcade sourcilière entraînent des hémorragies importantes qui finissent par céder à des transfusions sanguines. Enfin un enfant de 18 mois a fait des hémorragies durant plusieurs jours à la suite d'une incision de dénudation veineuse, destinée à faciliter des transfusions.

— **Les interventions chirurgicales** : nous avons rencontré deux cas d'**appendicectomie**; les malades n'ont pas saigné au cours de l'intervention, grâce aux transfusions pré et post-opératoires, mais ils ont présenté dans les suites, l'un une hémorragie intestinale abondante au 6^e jour, l'autre un hématome au 7^e jour, alors qu'ils n'étaient plus transfusés. Un jeune hémophile de 10 ans a été opéré à l'Hôpital de Saint-Etienne, sous transfusions pré et post-opératoires, d'une occlusion intestinale par invagination du diverticule de MECKEL. Il a peu saigné dans les suites.

Les 3 autres hémophiles ont eu des interventions orthopédiques : mise en place d'une broche diaphysaire fémorale, ténotomie du tendon d'Achille pour pied bot équin, ostéotomie de redressement du fémur, pratiquée à Lyon, pour un flexum important et fixe du genou droit. Cette dernière intervention a donné un résultat éloigné très satisfaisant, mais le malade a tant saigné dans les premiers jours, malgré des transfusions répétées, que son plâtre pelvi-dorso-pédieux, traversé et ramolli, a dû être changé à deux reprises.

Enfin un enfant, ayant eu, à la suite d'une chute de bicyclette, une fracture du crâne avec enfoncement du temporal pour lequel on a posé l'indication d'une trépanation, a constitué un nouvel hématome après la trépanation et cet enfant est mort 15 jours plus tard, malgré des transfusions répétées.

IV. — LES HÉMORRAGIES INTRA-TOISSULAIRES

A. — Ecchymoses et hématomes

Nous avons parfois éprouvé quelque peine à distinguer les ecchymoses, ou suffusions sanguines dans le derme, des hématomes sous-cutanés, ou suffusions hémorragiques dans le tissu cellulaire sous-cutané; en quelques cas aussi, pour des hématomes décrits aux membres, il a été malaisé de décider s'il s'agissait d'hématomes sous-cutanés ou intra-musculaires. C'est donc avec une certaine approximation que nous avons pu faire le bilan des ecchymoses et hématomes pour les 50 hémophiles B. En tenant compte de ces réserves, nous pouvons nous baser sur les chiffres suivants.

1°) **Les ecchymoses** furent trouvées chez 22 sujets sur 50 (44%). Ces 22 sujets ont présenté de nombreuses atteintes chacun, mais celles-ci n'ont constitué le début de l'affection, au cours de la première année, que dans 7 cas sur 50 (une ecchymose pariétale est même survenue dès la naissance, à la suite d'une application de forceps). Ces ecchymoses sont très souvent traumatiques, mais très souvent ces traumatismes sont minimes; parfois le malade s'en aperçoit au réveil. A l'opposé, une grande ecchymose peut être consécutive à un traumatisme important avec fracture : telle cette ecchymose étendue à tout l'hémithorax, consécutive à une fracture de la clavicule.

2°) **Les hématomes sous-cutanés** ont été observés chez 34 hémophiles sur 50 (68 %). Chacun d'eux a présenté plusieurs atteintes au cours de leur existence, qui peuvent se produire dès l'âge de 1 an, et constituer alors, comme dans deux cas le premier accident de l'affection. Mais on les voit à tout âge chez l'adulte comme chez l'enfant. Ils ne sont pas spontanés, et succèdent en règle,

à des traumatismes, parfois minimes. Leur siège est très variable. Ce sont les « bosses » sur toutes les parties du crâne, sur les arcades sourcilières et sur les paupières. Au niveau des membres supérieurs, ils siègent surtout sur les avant-bras et le dos de la main. Nous avons pu observer des localisations au niveau de la paroi thoracique, au niveau de l'aîne, du scrotum; aux membres inférieurs, les cuisses, la région pré-tibiale, le dos du pied sont les régions les plus atteintes.

Dans la majorité des cas ces hématomes sont restés de volume modéré, et se sont résorbés après application de vessie de glace ou pansement élasto-compressif. Six hématomes étendus, en soustrayant un volume important de sang, ont été à l'origine d'anémies qui ont régressé après des transfusions sanguines répétées.

Nous n'avons pas observé de compression de tronc nerveux dans cette série. Enfin dans 2 cas, un hématome a été malencontreusement ponctionné ou incisé, ce qui a entraîné d'abondantes hémorragies. Celles-ci n'ont cédé au bout de plusieurs jours qu'après de multiples transfusions.

3°) **Les hématomes intra-musculaires** ont été notés chez 25 sujets sur 50, soit 50 % des hémophiles B. Il convient de noter que 8 hémophiles n'ont présenté qu'un hématome intra-musculaire dans leur vie, alors que les 17 autres en ont eu plusieurs.

Aucun de ces hématomes n'a constitué la première manifestation de l'affection; ils n'apparaissent qu'à partir de la seconde enfance, sont fréquents surtout chez l'adolescent, se voient moins souvent chez l'adulte.

Exceptionnellement spontanés (2 cas), ils peuvent apparaître à la suite d'un traumatisme violent : 3 cas, dont un à la suite d'un accident de motocyclette, un autre après chute de ski, et le troisième après une partie de football. Le plus souvent ils succèdent à un traumatisme minime (coup de poing, choc contre un meuble) ou se produisent simplement à la suite d'un mouvement un peu trop rapide, ou d'une contraction musculaire prolongée. Nous avons observé dans cette série 3 hématomes des muscles de la tête, tous au niveau du temporal, et 3 hématomes du cou dont 2 du sterno-cléido-mastoïdien et un du trapèze. Les hématomes de la ceinture scapulaire sont particulièrement fréquents : 7 du deltoïde, un du sous-épineux, un du grand dorsal et un du grand

pectoral. Aux membres supérieurs nous relevons 4 hématomes du biceps et 4 hématomes des muscles fléchisseurs de l'avant-bras, avec constitution secondaire d'un syndrome de Volkmann en 2 cas. Au niveau de l'abdomen, nous devons signaler un hématome des grands droits. Cinq hématomes du psoas-iliaque ont créé des difficultés particulières de diagnostic. Les hématomes des fessiers (5 cas) consécutifs à des injections intra-musculaires, sont de diagnostic plus aisé. Enfin aux membres inférieurs, nous avons pu observer 8 hématomes du triceps sural et un hématome du jambier antérieur. Le traitement de ces hématomes intra-musculaires comporte avant tout, le repos et l'immobilisation dans un bandage ou une gouttière plâtrée avec application d'une vessie de glace les premiers jours. Une transfusion de plasma anti-hémophilique est très utile le premier jour pour enrayer l'hémorragie. Plus tard se pose le problème de la rééducation progressive du muscle atrophié.

B. — Hémarthroses

Nous avons retrouvé ces manifestations dans 29 cas sur 50, soit 58 % des cas. Elles constituent exceptionnellement le premier accident (2 cas sur 50, une fois chez un enfant de 2 ans, l'autre fois chez un enfant de 5 ans). De toutes façons, nous n'avons rencontré ces accidents qu'à partir de l'âge des premiers pas, et à leur origine, nous avons toujours trouvé des traumatismes, parfois très minimes. Les récives se sont produites très souvent sans cause apparente, quelquefois dès la reprise de la marche.

Les **séquelles** se rencontrent chez 20 sujets sur 50 (40 %) soit chez les 2/3 des sujets ayant présenté des hémarthroses.

Nous présenterons les divers types d'hémarthroses selon leur ordre de fréquence, en constatant, d'après notre statistique, une différence numérique assez nette entre les hémarthroses des genoux, chevilles et coudes et les autres types d'hémarthroses.

1°) Nous avons relevé des **hémarthroses des genoux** chez 27 sujets sur 50 (54 %). Au total, 47 genoux ont été atteints (47 %) dont 23 genoux gauches pour 24 droits. Les malades ont en règle présenté plusieurs poussées au même genou, au cours de leur vie. Ces poussées ont cédé en quelques jours à l'immobilisation au lit, de préférence en gouttière avec bandage, vessie de glace et mé-

dications calmantes. Dans quelques cas, on a pratiqué une transfusion de plasma anti-hémophilique le premier jour. Enfin, dans quelques cas, des rechutes rapprochées, survenant dès les premiers essais de mobilisation, ont amorcé un passage de l'arthrose à la chronicité. L'examen orthopédique chez ces 27 malades a montré des séquelles en 15 cas; au total, 21 genoux sur 46 atteints ont gardé des séquelles cliniques ou radiologiques (45 %). On sait que les séquelles cliniques entraînent le plus souvent une limitation de la flexion ou de l'extension, et dans certains cas, une déformation telle qu'un genu valgum ou une subluxation postérieure du tibia.

2°) Les **hémarthroses des chevilles** ont été rencontrées chez 22 sujets sur 50 (44 %); au total, 39 chevilles ont été touchées (39 %), dont 21 droites pour 18 gauches. Sept malades sur 22 n'ont souffert que d'une seule poussée, les 15 autres ont eu plus de trois poussées sur la même cheville.

Dans aucun cas, ces hémarthroses n'ont nécessité de transfusions; le traitement local avec repos au lit un à quatre jours, application locale de glace, a toujours suffi à faire céder la poussée aiguë.

L'examen orthopédique n'a révélé de séquelles que sur 9 chevilles sur 39 atteintes (26 %). Ces séquelles consistent en une diminution de la flexion et de l'extension, avec un équinisme marqué en 2 ou 3 cas (un cas d'équinisme du pied avait entraîné une bascule du bassin avec scoliose compensatrice).

3°) Nous avons trouvé des **hémarthroses des coudes** chez 17 malades (34 %). Sur 28 coudes atteints, nous avons compté 15 droits et 13 gauches. Six malades n'ont présenté qu'une seule poussée et onze autres ont souffert de plusieurs poussées du même coude. Le traitement local (bandage ou écharpe, application de glace) associé aux médications calmantes, a suffi à soulager les malades en quelques jours; aucun n'a reçu de transfusion de sang pour cette raison. L'examen n'a révélé de séquelles qu'au niveau de 9 coudes, sur 28 atteints. Ces séquelles sont représentées dans 7 cas, par une limitation de la flexion-extension, associée à une limitation de la prosupination, et dans deux cas, une compression du nerf cubital entraînant une rétraction des doigts en griffe, récupérable en un cas.

4°) **Les autres localisations.** Nous groupons ici les hémarthroses beaucoup moins fréquentes.

— Quatre sujets ont eu des **hémarthroses des épaules** : (4 %). Chaque sujet n'eut qu'une épaule atteinte, deux d'entre eux n'ont fait qu'une seule poussée. Un malade a gardé des séquelles sous forme de gêne dans les mouvements d'élévation du bras, mais on peut discuter chez lui l'association d'une périarthrite scapulo-humérale.

— Trois malades ont eu des **hémarthroses de hanches**; ce qui représente en fait 4 hanches atteintes (4 %), dont aucune n'a gardé de séquelles.

— Deux sujets eurent une **atteinte de leurs poignets** : ce qui fait en réalité trois poignets atteints, dont aucun n'a gardé de séquelles.

— Six sujets eurent une **atteinte des orteils**, dont le plus souvent touché est le gros orteil; nous avons noté à ce sujet l'origine par des traumatismes infimes, et l'absence de séquelles.

— Enfin 4 malades ont eu des **hémarthroses des doigts** : en général, il s'est agi d'atteinte de l'index et du pouce, d'origine traumatique, par un simple petit choc. Aucun des doigts touchés n'a gardé de séquelle.

C. — Hémorragies et hématomes de siège divers

Nous n'avons rencontré aucun sujet qui ai saigné au niveau des plèvres, ou du péricarde; les hémorragies péritonéales ont été exposées dans le cadre des interventions chirurgicales.

— **Les hémorragies oculaires** sont rares. Dans un seul cas, nous avons pu observer des hémorragies du vitré, s'étant produites sans cause apparente, avec des signes de chorio-rétinite au F.O.

— Les **Hématomes du plancher de la bouche** ont été retrouvés chez 3 sujets; ils sont apparus après coupure de la langue ou section du frein de la langue. Un d'eux a nécessité des transfusions multiples; mais les trois se sont finalement résorbés sans entraîner d'autres complications.

— Enfin, nous avons relevé deux cas d'**hémorragie cérébro-méningée**; l'une est apparue et fut vérifiée à la naissance, l'autre se produisit après une chute, elle entraîna la mort du malade, à l'âge de 3 ans.

V. — ÉVOLUTION DE L'HÉMOPHILIE B

L'évolutivité de l'hémophilie B peut être jugée sur 2 critères principaux : les conséquences des épisodes hémorragiques d'une part, la répétition et l'abondance de ceux-ci d'autre part.

1°) Conséquences des épisodes hémorragiques.

— Ces accidents peuvent entraîner quelquefois **la mort**; cela a été le cas pour 2 hémophiles B (N^{os} 22 et 23) sur 50 (4 %), bien qu'ils aient présenté l'un et l'autre une forme légère de l'affection.

— Ces épisodes hémorragiques peuvent entraîner aussi **des séquelles** : perte d'un œil par hématome péri-orbitaire, hémiplégie, surtout séquelles orthopédiques d'hémarthroses. Parmi les 20 hémophiles B sur 50 (40 %) qui ont gardé des séquelles fonctionnelles d'hémarthroses, se trouvent également des malades qui ont gardé des séquelles d'autres épisodes hémorragiques.

2°) Abondance et Répétition des épisodes hémorragiques.

Elles font apparaître des modalités évolutives de gravité croissante de l'hémophilie. Une étude approfondie de l'histoire clinique de nos 50 sujets, nous a conduit à distinguer 4 formes évolutives que nous avons intitulées : grave (G), moyenne (M), légère (L), et fruste (F).

— **Forme grave.** Il s'agit d'hémophiles atteints dès leur plus jeune âge, souvent dès la première année; ces malades ont présenté plusieurs hémorragies, ou plusieurs manifestations de l'affection chaque année, en particulier un certain nombre d'hémarthroses avec poussées à rechutes. Il s'est agi de sujets obligés, chaque année de manquer leur travail plusieurs mois. Enfin ces malades restent très gênés dans leur activité scolaire ou professionnelle.

Nous avons groupé dans ce cadre 11 observations sur 50, soit 22 %. Sur ces 11 cas, 4 n'ont pas d'histoire familiale connue et ont donc été considérés comme des cas sporadiques; les 7 autres sont des cas familiaux (Obs. N^{os} 1, 8, 9, 16, 26, 27, 29, 35, 43, 47, 50).

— **Forme moyenne.** Ces hémophiles ont eu des manifestations de début plus tardives que ceux du groupe précédent. Ils ont pré-

senté un assez grand nombre d'hémorragies et d'hémarthroses mais, dans l'enfance, ont passé quelquefois une année entière presque sans incident. Leur absentéisme scolaire a été de l'ordre d'un mois par an seulement; ils ont été moins gênés que les précédents dans leur activité professionnelle.

12 hémophiles sur 50 (24 %) font partie de cette catégorie et ils présentent tous une histoire familiale (Obs. N^{os} 3, 4, 13, 15, 18, 19, 20, 21, 39, 45, 46, 48).

— **Forme légère.** Les sujets que nous avons placés dans ce groupe ont présenté des hémorragies peu fréquentes, espacées, et très peu d'hémarthroses; mais ils ont eu au moins une poussée d'hémarthrose, qui a aidé à établir le diagnostic d'hémophilie. On trouve dans leur histoire clinique plusieurs années passées sans incident. Ces sujets ont pu suivre une activité scolaire et professionnelle presque normale.

Nous avons fait entrer 17 malades sur 50 dans cette catégorie (Obs. N^{os} 5, 6, 11, 12, 14, 17, 22, 23, 24, 25, 28, 36, 37, 38, 42, 44, 49); ils se divisent en 8 cas sporadiques et 9 cas familiaux.

— **Forme fruste.** De par leur histoire clinique et leur mode de vie, nous n'aurions pas considéré ces sujets comme hémophiles, avec les tests classiques. Le début de leur affection est rattaché à un traumatisme, à une intervention, ou à une avulsion dentaire; ces incidents se sont produits à des âges divers, parfois à l'âge adulte. Enfin ces malades n'ont jamais eu d'hémarthrose. Nous avons ainsi groupé 10 cas sur 50, soit 20 % (Obs. N^{os} 2, 7, 10, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41); ils se divisent en 2 cas sporadiques et 8 familiaux.

— **En conclusion,** sur 50 observations, nous avons trouvé 11 formes graves (G), 12 moyennes (M), 17 légères (L) et 10 frustes (F). Nous pouvons donc noter une prédominance des formes légères et frustes (54 % des cas) sur l'ensemble des formes graves et moyennes (46 % des cas).

Nous pouvons étudier la répartition des formes évolutives selon les cas sporadiques et familiaux. Nos 50 hémophiles se répartissent comme suit :

— 14 cas sporadiques = 4 G + 8 L + 2 F.

— 36 cas familiaux = 7 G + 12 M + 9 L + 8 F.

Le caractère familial ou sporadique ne paraît pas avoir une influence décisive sur la gravité de l'évolution. Toutefois nous avons cru remarquer que les cas sporadiques comportaient plus de formes légères ou frustes que les cas familiaux.

— **Dans les cas familiaux**, nous avons recherché si tous les malades présentaient une hémophilie de même gravité dans une même famille. Les 36 cas familiaux ci-dessus représentent en réalité 25 familles; mais nous ne retiendrons pour cette étude que les 8 familles où nous avons pu examiner au moins 2 ou 3 membres.

— Dans 4 de ces 8 familles les cas observés dans la même famille ont la même évolutivité.

Les 3 frères RITZ... (36, 37, 38) : 3 formes L.

Les 3 frères RAM... (31, 32, 33) : 3 formes L.

Les 3 frères MOR... (18, 19, 20) : 3 formes M.

Les 2 frères TOS... (45 et 46) : 2 formes M.

— Dans 2 autres familles, les formes évolutives sont très voisines.

Les 2 cousins CHA... et FOL... (4 et 9) : une G et une M.

L'oncle MOR... le neveu POUR... (21, 30) : une G et une M.

— Cependant dans 2 familles nous avons trouvé des formes évolutives très différentes suivant les cas.

Les 2 frères POC... (27, 28) : une G et une L.

Les 2 frères MES... (16, 17) : une G et une L.

CHAPITRE IV

ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'HÉMOPHILIE B

Chacun des 50 hémophiles B a eu un bilan biologique à peu près complet; nous avons pu ainsi vérifier que certains tests étaient presque toujours normaux, et nous avons pu faire un inventaire des tests globaux et spécifiques perturbés dans l'hémophilie B.

I. — LES TESTS NORMAUX

Nous entendons par là les tests mesurant l'activité tissulaire, endothéliale, et plaquettaire; le temps de Quick mesurant l'activité prothrombinique globale, le temps de thrombine, le dosage du fibrinogène sanguin et l'analyse de la fibrinolyse du caillot.

— **Le signe du lacet**, quand il a été recherché, a toujours été négatif.

— **La mesure du temps de saignement (T.S.)** a pu être pratiquée chez 44 hémophiles sur 50. Nous avons considéré comme valeurs normales les T. S. inférieurs à 3 mn, que nous avons trouvés chez 39 malades sur 44. Dans 4 autres cas, le T.S. n'a été trouvé supérieur à 3 mn que lors d'un seul examen, le reste du temps il était toujours normal. Donc au total 43 hémophiles B sur 44 (98 %) ont présenté un temps de saignement normal. Un seul sujet a présenté un temps de saignement allongé à tous les examens, il s'est d'ailleurs révélé comme un **angiohémophile B** (Obs. N° 29).

— Dans les cas où l'on a fait **une numération des plaquettes**, celle-ci s'est toujours révélée normale (entre 150.000 et 200.000 plaquettes morphologiquement normales).

— **Le temps de Quick** a été mesuré chez 48 hémophiles B sur 50. Nous avons considéré comme normaux les taux d'activité prothrombinique globale compris entre 80 et 110 %. Nous avons trouvé chez 5 malades des taux compris entre 60 et 80 %, mais ces malades n'ont eu qu'un seul bilan; par contre dans 43 cas sur 48 (89 %), les taux ont été trouvés normaux.

— **Le temps de thrombine** a été mesuré chez 39 malades sur 50; il a toujours été sensiblement le même que celui du témoin.

— Nous avons retrouvé **des dosages de fibrinogène** chez 44 hémophiles B sur 50. D'après l'étude des témoins, nous avons retenu une zone témoin comprise entre 2 et 5 g % avec une moyenne de 3,5 g %. Dans 39 cas sur 44 (89 %), ce taux était compris dans la zone témoin. Cinq sujets seulement avaient des taux de 5 à 6 g %, mais le dosage avait été fait en période hémorragique.

— Enfin, l'étude du caillot chez 34 sujets où on l'avait faite, a permis de conclure à une **rétraction normale** et une fibrinolyse négative.

II. — LES TESTS GLOBAUX PERTURBÉS

Nous étudierons successivement les tests chronométriques (temps de coagulation, temps de Howell, test de tolérance à l'héparine *in vitro*) et les tests chronographiques (thromboélastographie).

1°) **Le temps de coagulation du sang.**

Le temps de coagulation du sang complet ou T.C. a été mesuré en 2 tubes de 10 mm de diamètre, à la température du laboratoire selon la **technique de Lee et White**.

Pour les valeurs du Temps de Coagulation incipiens, nous nous sommes référés à une zone témoin comprise entre 4 mn et 8 mn avec une moyenne de 6 mn; pour celles du temps de coagulation terminal à une zone comprise entre les valeurs extrêmes de 10 mn et 14 mn avec une moyenne de 12 mn.

Le temps de coagulation n'a été mesuré que chez 30 hémophiles B sur 50, les conditions de transport n'ayant pas permis la mesure précise du T.C. des sangs prélevés aux 20 hémophiles de Montain.

Le T.C. incipiens de ces 30 hémophiles B a varié de 5 mn à 180 mn sur une échelle bien supérieure à celle des témoins; la moyenne était de 20 mn nettement en dehors de la zone des temps témoins. Cependant, 11 temps incipiens sur 30 étaient situés dans la zone témoin (37 %) et 19 sur 30 (63%) étaient situés au-dessus de la limite supérieure de cette zone.

Le T.C. terminal de ces 30 hémophiles B était toujours compris entre les valeurs extrêmes de 10 mn et de 240 mn, sur une échelle beaucoup plus étendue que celle des témoins; la moyenne était de 51 mn, valeur située très en dehors de la zone témoin. En fait, 12 valeurs sur 30 (40 %) se situaient dans la zone témoin, près de sa limite supérieure, et 18 valeurs (60 %) étaient situées en dehors de la zone témoin, au delà de sa limite supérieure.

Les courbes formées par les deux points du T.C. incipiens et du T.C. terminal pour chacun des 30 hémophiles B, ont des positions variables par rapport à l'aire des courbes témoins :

— 15 courbes sur 30 sont entièrement supérieures à l'aire témoin.

— 7 courbes croisent la limite supérieure de l'aire témoin (c'est le T.C. incipiens qui est seul dans l'aire dans 3 cas, et le T.C. terminal qui y est seul situé dans 4 cas).

— 8 courbes sont entièrement dans l'aire.

Ainsi, la double mesure du T.C. incipiens et du T.C. terminal, indique un trouble indiscutable de la coagulation dans 15 cas sur 30, soit dans 50 % des cas; un trouble plus discutable dans 7 cas sur 30, soit dans 24 % des cas, au total **le trouble peut être admis dans 74 % des cas**. Par contre cette double mesure donne des résultats strictement normaux dans 8 cas sur 30, soit dans 26 % des cas.

2°) Le temps de Howell (T.H.)

Le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié a été pratiqué en mélangeant à volume égal du plasma oxalaté (sang recueilli sur mélange de Wintrobe et centrifugé) et du Cl_2Ca M/40 (0,27 %).

La zone des valeurs témoins, quand la mesure est pratiquée au bain-marie, est comprise entre les valeurs témoins de 2 mn et 3 mn. Le T.H. a été mesuré pour les 50 hémophiles B; il a varié pour eux de 2 mn à 12 mn 30 s, la valeur moyenne étant de 5 mn.

En fait, le T.H. n'était compris dans la zone témoin que pour 8 plasmas hémophiles sur 50 (16 %) alors qu'il était supérieur à 3 mn dans 42 cas sur 50 (84 %). Le temps de Howell était donc plus souvent anormal (84 % des cas) que le temps de coagulation incipiens du sang complet (63 % des cas) ou le temps de coagulation terminal (60 % des cas).

3°) Le test de tolérance à l'héparine *in vitro* (T.T.H.I.V.).

Ce test a été pratiqué selon la technique de Soulier et Le Bolloch légèrement modifiée. On sait qu'il consiste à mesurer dans 4 tubes différents le temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié, sans héparine dans le premier tube, en présence de doses croissantes d'héparine dans les tubes suivants (0,3, 0,7 et 1 unité d'héparine). Les temps trouvés dans les tubes I (0,30), II (0,70) et III (1 U) sont donc des temps allongés par l'héparine et la méthode peut être considérée comme un temps de Howell sensibilisé. Elle a l'avantage d'offrir à l'observateur 4 valeurs pour chaque test et de permettre de tracer une courbe. Les tests effectués chez une série de témoins nous ont permis de définir les intervalles suivants pour les variations des temps :

tube 0	2 mn	à 3 mn,
tube I	2 mn 45 s	à 4 mn,
tube II	4 mn	à 7 mn,
tube III	7 mn	à 12 mn.

L'aire normale a donc une limite inférieure qui passe par les valeurs de 2 mn, 2 mn 45 s, 4 mn et 7 mn; et une limite supérieure qui passe par les valeurs de 3 mn, 4 mn, 7 mn et 12 mn.

Le T.T.H.I.V. a été pratiqué chez 45 de nos 50 hémophiles B. Les valeurs ont varié suivant des intervalles nettement plus longs que ceux des valeurs témoins :

tube 0	: 2 mn à 12 mn; moyenne : 5 mn,
tube I	: 3 mn à 23 mn; moyenne : 8 mn,
tube II	: 6 mn à 60 mn; moyenne : 15 mn,
tube III	: 9 mn à 140 mn; moyenne : 27 mn.

L'aire des hémophiles B est donc beaucoup plus étendue que celle des témoins, mais elle a une zone commune avec l'aire témoin, puisque sa limite inférieure reste toujours inférieure à la limite supérieure de l'aire témoin.

Cependant, la courbe moyenne pour ces 45 hémophiles B est extérieure à l'aire des témoins : elle passe par les valeurs de 5 mn, 8 mn, 15 mn et 27 mn et est nettement supérieure à la limite supérieure de l'aire témoin.

L'interférence de l'aire hémophilique B et de l'aire témoin prouve que certaines des valeurs trouvées chez les hémophiles B se trouvent sur l'aire témoin. En fait, sur 180 valeurs, correspondant aux résultats des 4 tubes pour les 45 tests exécutés, nous n'en avons trouvé que 20 comprises dans l'aire témoin, soit 11 %; alors que 89 % des valeurs sont bien extérieures à l'aire témoin. Si l'on considère les courbes de chaque test exécuté, on s'aperçoit que :

— 37 sur 45 de ces courbes, soit 82 % sont situées complètement au-dessus de l'aire témoin, dans la zone d'hypocoagulabilité.

— 5 courbes, (soit 11 %) ne sont comprises que sur une partie de leur trajet dans l'aire témoin, mais lui échappent en partie, si bien que **93 % des courbes échappent plus ou moins à l'aire témoin** alors que le pourcentage des courbes entièrement comprises dans l'aire témoin est très faible, puisqu'il ne dépasse pas 7 %.

Ainsi, la sensibilité du test de tolérance à l'héparine in vitro apparaît du même ordre que celle du temps de Howell, si l'on ne considère que les valeurs trouvées pour chaque tube : 82 % des valeurs extérieures à la zone du T.T.H.I.V. pour 84 % des valeurs extérieures à celle du T.H. Mais si l'on considère les courbes de chaque test, on trouve une sensibilité de détection plus grande avec le T.T.H.I.V. puisque 93 % des courbes échappent à l'aire témoin, quand seulement 84 % des T.H. sont situés entièrement au-dessus de la zone témoin.

4°) Le thromboélastogramme

Nous avons enregistré des diagrammes de coagulation grâce au thromboélastographe de Hartert. Nous avons retenu une série de constantes exprimées en millimètres (mm).

- r correspondant au temps de latence.
- k correspondant au temps nécessaire pour que l'amplitude atteigne 20 mm.

t correspondant au temps nécessaire pour que l'amplitude atteigne sa valeur maxima.

$T = r + k + t$, ou temps total de coagulation.

amx ou amplitude maxima d'où l'on tire Emx , valeur de l'élasticité maxima.

Nous avons adopté les valeurs normales suivantes d'après une série de témoins :

r	variant de 14 à 20; moyenne 17.
k	variant de 4 à 10; moyenne 7.
t	variant de 32 à 50; moyenne 41.
T	variant de 50 à 80; moyenne 65.
Amx	variant de 45 à 65; moyenne 55.
Emx	variant de 80 à 180; moyenne 120.

Nous avons analysé 60 thromboélastogrammes pratiqués chez 48 de nos hémophiles B; c'est dire que 12 d'entre eux ont eu à deux reprises un enregistrement thromboélastographique de leur coagulation. Nous avons exclu de cette étude les thromboélastogrammes pratiqués moins de cinq jours après une transfusion de sang ou de plasma.

Les valeurs de r dans ces 60 diagrammes s'échelonnent entre 14 mm et 165 mm. C'est dire que l'échelle des hémophiles B est beaucoup plus étendue que celle des témoins, mais que la zone des hémophiles couvre toute la zone témoin. Cependant, la valeur moyenne est de 44 mm, très au-delà de la limite supérieure de la zone témoin, et il n'y a que 10 valeurs sur 60 situées sur la zone témoin (17 %) alors qu'il y en a 50 sur 60 (83 %) situées en dehors de cette zone.

Les valeurs de k varient de 6 mm à 95 mm suivant une échelle beaucoup plus étendue que celle des témoins; il existe une zone commune aux hémophiles B et aux témoins, mais la moyenne des hémophiles B est de 26, située bien au-delà de la limite supérieure des valeurs témoins, et il n'y a que 9 valeurs situées dans la zone témoin (15 %) pour 51 valeurs extérieures à cette zone (85 %).

Les valeurs de t se répartissent de 22 mm à 170 mm sur une zone beaucoup plus étendue que la zone témoin, qui comprend toute la zone témoin et la dépasse même légèrement au-delà de sa limite inférieure. La moyenne de ces 60 valeurs est de 69, elle est située au-delà de la limite supérieure de la zone témoin. On

compte 21 valeurs situées dans la zone des témoins, et 5 valeurs inférieures aux valeurs témoins, soit au total 26 sur 60 ou 43 % des valeurs qui ne dépassent pas la limite supérieure de la zone témoin, tandis que 34 sur 60 ou 57 % seulement sont situées au-delà de cette limite.

Les valeurs de T s'étagent de 50 mm à 400 mm sur une échelle 12 fois plus étendue que celle des témoins. La zone des hémophiles B couvre toute la zone témoin, sans dépasser sa limite inférieure, mais dépasse largement sa limite supérieure; la moyenne est de 139 mm, située très au-delà de cette limite supérieure des témoins; il n'y a que 8 valeurs sur 60, soit 13 % des valeurs, comprises dans la zone des témoins, alors que 52, soit 87 % des valeurs sont extérieures à cette zone.

Quant aux valeurs de amx, elles varient de 42 mm à 74 mm (Emx de 72 à 284) sur une échelle un peu plus étendue que celle des témoins.

La zone des amplitudes maxima des hémophiles B couvre toute la zone des amplitudes des témoins, et la déborde un peu au-dessous de sa limite inférieure mais beaucoup plus au-dessus de sa limite supérieure. La moyenne des amplitudes maxima est en effet un peu plus élevée pour les hémophiles B où elle est de 61 (Emx = 156) que pour les témoins où elle est de 55 (Emx = 122). Si l'on trouve 36 valeurs sur 60 dans la zone témoin et deux valeurs au-dessous de cette zone, soit au total 63 % des valeurs au-dessous de la limite supérieure de la zone témoin, on en trouve 37 % au-dessus de cette limite.

En conclusion, la lecture des constantes longitudinales indique un étirement anormal du thromboélastogramme dans 87 % des cas d'hémophilie B, si l'on se contente de lire l'allongement de T; cet allongement porte surtout sur r (83 % des cas) et sur k (85 % des cas); si bien qu'un allongement de $r + k$ est observé dans 90 % des cas, alors que celui de t ne se produit que dans 57 % des cas. En tenant compte de toutes les données longitudinales considérées isolément, on ne trouve que 2 thromboélastogrammes normaux chez les hémophiles B ce qui revient à dire que 58 sur 60 ou **97 % sont anormaux**. Cette méthode est donc un peu plus sensible que le test de tolérance à l'héparine in vitro dans la détection de l'hypocoagulabilité de l'hémophile B.

L'amplitude maxima est plutôt élevée dans l'hémophilie B : 37 % des valeurs trouvées chez les hémophiles sont supérieures à l'amplitude la plus grande des témoins : les plus grandes amplitudes maxima sont le plus souvent celles des thromboélastogrammes les plus allongées, dont T est supérieur à 100 mm. Cette augmentation de l'élasticité maxima ne correspond chez ces malades, ni à une hyperplaquettose, ni à une hyperfibrinémie; elle semble la conséquence retard de la formation du caillot.

III. — LES TESTS SPÉCIFIQUES PERTURBÉS

Nous étudierons successivement le test indirect qui est la consommation de la prothrombine dans le sérum et le test direct qui est la génération de la thromboplastine intrinsèque.

1°) Le test de consommation de la prothrombine dans le sérum

Le temps de Quick du sérum en présence de fibrinogène a été mesuré selon la méthode en 2 temps de J.P. Soulier, 4 à 6 heures après la coagulation et 24 heures après.

Les temps trouvés chez les sujets normaux sont tous supérieurs à 30 s. à la 6^e heure et à 1 minute à la 24^e heure. Ils sont en moyenne de 50 s à la 6^e heure, et de plus de 2 minutes à la 24^e heure.

Chez les 50 hémophiles B, les temps trouvés dans 45 cas à la 6^e heure varient de 3 s à 120 s avec une moyenne de 24 s. On peut considérer que 5 résultats sont normaux et 3 à la limite inférieure des valeurs normales. Autrement dit, 34 résultats sur 42, soit 80 % sont anormaux dans l'hémophilie B 6 heures après la coagulation.

Les valeurs trouvées pour 45 hémophiles, 24 heures après la coagulation, varient de 10 s à 180 s; leur moyenne est de 40 s. On peut considérer 8 valeurs comme normales et 3 autres comme très voisines des valeurs normales. Autrement dit, 34 résultats sur 45, soit 76 %, sont anormaux dans l'hémophilie B, 24 heures après la coagulation. La mesure de la consommation de la prothrombine du sérum est donc un peu plus sensible à la 6^e heure qu'à la 24^e heure pour détecter l'hypocoagulabilité de l'hémophilie B.

Si l'on tient compte pour chaque malade des 2 mesures, effectuées l'une à la 6^e et l'autre à la 24^e heure, on trouve pour 40 malades 7 tests normaux et 33 tests pathologiques. Autrement dit, **83 % des tests sont pathologiques** au moins par un des résultats, la mesure pratiquée à deux reprises augmentant un peu la sensibilité du test.

Mais, même dans ces conditions, pour détecter le trouble de la coagulation, de l'hémophile B, le test de consommation de la prothrombine dans le sérum, plus sensible que le temps de coagulation, ne paraît pas plus sensible que le temps de Howell, il l'est moins que le test de tolérance à l'héparine in vitro et le thromboélastogramme. Il a, par contre, sur tous ces tests, l'avantage d'être plus spécifique puisqu'il n'indique une perturbation que dans les cas de trouble de la formation de la thromboplastine intrinsèque.

2°) Le test de génération de la thromboplastine

La génération de la thromboplastine intrinsèque a été pratiquée en s'inspirant du test original de Biggs et Douglas, modifié sur plusieurs points : la suspension plaquettaire était remplacée par une suspension de céphaline préparée selon Bell et Alton; le plasma oxalaté était absorbé par du sulfate de baryum; le sérum, vieilli de 24 heures, était thromboplastiné, afin d'obtenir une meilleure élimination de la prothrombine.

Test global céphaline des témoins.

Ce test, pratiqué au Laboratoire de coagulation du Pavillon H bis depuis 1956, a été éprouvé chez 300 témoins. Avec un coefficient de sécurité de 95 %, les valeurs suivantes peuvent être considérées normales :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Moyenne
1 ^e minute	39 s à 154 s	79 s
3 ^e minute	11 s à 103 s	51 s
5 ^e minute	8 s à 65 s	29 s
7 ^e minute	8 s à 40 s	18 s
9 ^e minute	8 s à 24 s	14,5 s
11 ^e minute	9 s à 20 s	14 s
13 ^e minute	9 s à 18 s	13,5 s

Les valeurs extrêmes circonscrivent une aire de dispersion dont la surface totale est de 41 cm², où les valeurs normales se répartissent autour d'une courbe moyenne, dont la dénivellation est de 65 (79 s à 14 s) et qui a une forte pente de la 1^{re} à la 5^e minute (dénivellation de 50 entre 79 et 29). Une pente beaucoup plus faible de la 5^e à la 9^e minute (dénivellation de 14 entre 29 et 15), et dont la pente devient pour ainsi dire nulle de la 9^e à la 13^e minute. Comme nous avons pu vérifier que 98 % des sangs témoins avaient achevé leur formation de thromboplastine à la 11^e minute, nous avons considéré que le temps moyen trouvé à la 11^e minute, temps de 14 s, correspondait à une activité de 100 % de thromboplastine formée. Des dilutions de plasma et de sérum effectuées par MM. Thouverez et Belleville, chez 30 témoins, leur ont permis de dresser une courbe de correspondance des temps trouvés à la 11^e minute et des taux de thromboplastine formée, qui ont varié de 80 % à 130 % dans la série des sujets normaux étudiés.

Test global céphaline des hémophiles B.

Nous avons pu analyser les résultats de 80 tests globaux pratiqués chez les 50 hémophiles B examinés : le test a été pratiqué chez chaque hémophile, et répété à 2 ou 3 reprises chez certains d'entre eux. Nous avons trouvé aux différentes minutes d'incubation les valeurs suivantes :

Minutes d'incubation	Valeurs extrêmes	Moyenne
1 ^{re} minute	51 s à 172 s	92 s
3 ^e minute	25 s à 135 s	78 s
5 ^e minute	20 s à 125 s	68 s
7 ^e minute	19 s à 102 s	58 s
9 ^e minute	17 s à 115 s	52 s
11 ^e minute	16 s à 114 s	48 s
13 ^e minute	15 s à 110 s	43 s

Ainsi, les intervalles délimités par les valeurs extrêmes sont à peine plus étendus que les intervalles témoins à la 1^{re} et à la 3^e minute, mais deviennent deux fois plus étendus à la 5^e, 3 fois plus étendus à la 7^e, 6 fois plus étendus à la 9^e, 9 fois plus étendus à la 11^e et 10 fois plus étendus à la 13^e.

Les valeurs extrêmes délimitent une aire de dispersion dont la surface est de 93 cm², près de deux fois plus grande que celle de l'aire des témoins; cette aire est commune avec l'aire témoin sur le tiers de sa surface (31 cm²).

La courbe des valeurs moyennes des hémophiles B est voisine de la courbe moyenne des témoins à la 1^{re} minute, mais elle a une dénivellation de 43 au lieu de 65, si bien qu'elle en est beaucoup plus écartée à la 11^e qu'à la 1^{re} minute. Sa pente est plus faible que celle de la courbe moyenne témoin de la 1^{re} à la 5^e minute, alors qu'elle devient plus forte que celle-ci de la 5^e à la 9^e minute; elle s'aplanit moins que celle-ci de la 9^e à la 13^e minute.

Sur l'aire commune avec l'aire témoin, se groupent 42 % des valeurs trouvées, alors que pas plus de 58 % des valeurs sont extérieures à l'aire témoin. En réalité, le nombre des valeurs extérieures à l'aire témoin est infime à la 1^{re} minute (3 %), peu important à la 3^e minute (23 %) mais il croît à la 5^e minute (50 %) et à la 7^e minute (65 %) pour atteindre 83 % à la 9^e minute et 91 % à la 11^e minute. A condition de ne tenir compte que des valeurs de la 11^e minute, on en trouve donc 91 % d'anormalement élevées, pour 9 % seulement de normales.

Si l'on se réfère, non plus aux points représentatifs des valeurs, mais aux courbes qui unissent ces points pour chaque test, on peut constater que 8 % des courbes seulement sont entièrement situées en dehors de l'aire témoin, mais que 89 % s'en échappent de la 3^e à la 11^e minute, si bien qu'au total, **97 % des courbes se sont échappées à la 11^e minute** et qu'il n'y a que 3 % des courbes entièrement situées dans l'aire témoin.

Dans ces conditions, on peut considérer que le test de Biggs global céphaliné est une méthode aussi sensible que la thromboélastographie dans la détection de l'hypocoagulabilité des hémophiles B (97 % détectés par l'une et l'autre des deux méthodes) et plus sensible que les tests de tolérance à l'héparine in vitro (anormal dans 93 % des cas) et que le test de consommation de la prothrombine dans le sérum (anormal dans 83 % des cas).

Si l'on étudie le taux de thromboplastine formée à la 11^e minute, **on trouve un taux moyen de 6,5 % pour les 50 hémophiles B.** En réalité, ces taux paraissent correspondre à 4 échantillons :

moins de 5 % chez 9 hémophiles B sur 50;
5 % à 12 % chez 6 hémophiles B sur 50;
12 % à 25 % chez 15 hémophiles B sur 50;
plus de 25 % chez 20 hémophiles B sur 50.

On peut constater que plus des 2/3 des hémophiles ont donc un taux de thromboplastine supérieur à 12 %.

Il existe une certaine corrélation entre ce taux de thromboplastine et la gravité clinique puisque, à moins de 12 %, on ne trouve que des formes graves et moyennes, entre 12 % et 25 %, que des formes moyennes et légères, et qu'au-dessus de 25 % que des formes légères ou frustes.

Test sérique-céphaline des hémophiles B.

Des tests de Biggs sériques en présence de céphaline, ont été pratiqués 86 fois chez nos 50 hémophiles B.

Les intervalles de dispersion des valeurs à chaque minute d'incubation sont très voisins de ceux trouvés pour les tests globaux; cependant, ils sont légèrement plus petits (2 à 3 secondes de moins). Les valeurs extrêmes délimitent une aire dont la surface est très voisine de celle de l'aire « global céphaline » 88 cm² au lieu de 93 cm²; la courbe moyenne, joignant les valeurs de 83 s à 39 s est presque superposable à la courbe moyenne des tests « global céphaline » (92 s à 43 s) : la dénivellation en est légèrement inférieure : 44 au lieu de 49.

La surface commune à l'aire des hémophiles B et à l'aire témoin est de 33 cm², elle comporte 46 % des points représentatifs des valeurs, alors que 54 % des points sont extérieurs à l'aire témoin. En réalité, tandis que les points sont dans l'aire témoin à la 1^{re} minute, 93 % des points lui sont extérieurs à la 11^e minute.

L'étude des courbes des tests sériques montre qu'aucune n'est entièrement en dehors de l'aire témoin, que 93 % échappent à cette aire et que 7 % y sont entièrement comprises.

Si l'on compare les positions des points et des courbes des tests sériques à celles fournies par les tests globaux, on est amené à conclure que le test global est un peu plus sensible que le test sérique dans la détection de l'hypocoagulabilité de l'hémophile. Par contre, il présente sur le test global l'indéniable avantage d'une spécificité, qui permet le diagnostic avec l'hémophilie A.

Test plasmatique céphaline des hémophiles B.

80 tests plasmatiques ont été pratiqués chez ces 50 hémophiles B. Toutes les valeurs sont sur l'aire témoin, et toutes les courbes sont également sur cette aire, et la courbe moyenne avec sa dénivellation de 58 est superposable à la moyenne des 300 témoins. On peut donc formellement conclure que le test de Biggs plasmatique est normal dans l'hémophilie B, ce qui lui ôte toute signification dans la détection de cette affection, mais lui donne toute sa valeur dans le diagnostic avec l'hémophilie A.

IV. — EXAMENS DE CONTROLE DES ESSAIS DE CORRECTION IN VITRO ET IN VIVO

1°) Etude de la correction in vitro : recherche des anticoagulants circulants.

Nous avons recouru à deux techniques différentes; chez nos 50 hémophiles, nous avons effectué des mélanges de plasmas oxalatés du malade et d'un témoin en différentes proportions et mesuré les temps de Howell des mélanges. Chez 7 hémophiles nous avons recouru de plus à la recherche d'un anticoagulant circulant dans le sérum sulfaté deux fois, en mélangeant ce sérum avec un sérum normal et en mesurant la génération de thromboplastine du mélange.

— Mesures du temps de Howell des mélanges de plasmas.

Pour chaque test nous avons disposé au bain-marie deux séries de 7 tubes; dans les 7 tubes de chaque série, on introduit le plasma de l'hémophile à doses décroissantes et le plasma normal à doses croissantes, le premier tube ne contient que le plasma de l'hémophile, le dernier que le plasma normal; les concentrations du plasma normal sont de 1/10 dans le deuxième tube, 3/10 dans le troisième tube, 5/10 dans le quatrième, 7/10 dans le cinquième et 9/10 dans le sixième tube.

Tubes : 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7

Vol. plasma malade 10 : 9 : 7 : 5 : 3 : 1 : 0

Vol. plasma témoin 0 : 1 : 3 : 5 : 7 : 9 : 10

Dans la première série de 7 tubes on ajoute à chaque mélange un volume égal de Cl_2Ca M/40, et on mesure les temps de Howell de chaque tube. Dans la deuxième série, on ne recalcifie qu'après une heure d'incubation des

mélanges. En portant en ordonnées les temps de Howell trouvés et en abscisses les proportions des mélanges, on obtient pour chaque test 2 courbes de mélange, l'un sans incubation, l'autre après incubation d'une heure.

53 tests ont été pratiqués à 41 de ces hémophiles B (les tests ont été à deux reprises chez 10 hémophiles, à trois reprises chez un autre).

Ces 53 tests ont montré 33 fois (62 %) une correction parfaite: 1/10 de plasma normal suffisait à corriger le temps de Howell de 9/10 de plasma d'hémophile; l'incubation ne modifiait pas la physionomie de la courbe.

16 autres tests (30 %) ont donné une correction un peu moins parfaite: la courbe avait une légère pente, le temps de Howell n'était pas complètement corrigé par 1/10 de plasma normal pour 9/10 de plasma hémophile; mais était pratiquement entièrement normal à partir du mélange à volume égal du tube du milieu.

Enfin 3 tests, ont pu faire redouter la présence en petites quantités d'un anticoagulant circulant: le temps de Howell n'étant pas parfaitement corrigé dans les tubes 4, 5, 6, et la courbe ayant une légère concavité vers le bas. Dans les 2 cas le phénomène apparaissait discrètement sans incubation, mais était accentué par celle-ci. Il s'agissait dans les 4 cas (obs. n^{os} 8, 9, 26, 50) de jeunes hémophiles de Montain, polytransfusés. En réalité, 3 de ces enfants ont eu à une autre époque un autre test qui montrait des courbes de correction parfaite ou satisfaisante; si bien que nous nous contentons dans leurs cas de parler de présomption d'anticoagulant circulant. En aucun cas en fait, l'anticoagulant n'était pas assez puissant pour perturber le test plasmatique en même temps que le test sérique dans le test de Biggs et Douglas.

— Recherches d'inhibiteur de la formation de thromboplastine dans le sérum sulfaté.

Cette recherche, préconisée par Mme Larrieu, a été pratiquée chez 7 malades, dont 6 de Montain: elle a été négative dans les 7 cas, où aucun retard n'est apparu dans la formation de la thromboplastine d'un témoin, après incubation du sérum sulfaté du malade, soit avec le sérum du témoin, soit avec le plasma sulfaté du témoin. Un de ces cas concernait un enfant de Montain

chez lequel le temps de Howell des mélanges de plasmas avait fait craindre la présence d'un anticoagulant circulant : nous avons donc rejeté ce diagnostic.

2°) Etude de la correction in vivo : contrôle biologique des transfusions.

Nous avons pratiqué des examens de contrôle avant et après transfusion de plasma hémophilique à 5 hémophiles B. Nous avons été étonnés de ne constater qu'en un seul cas une correction parfaite dans les premières heures restant satisfaisante encore plusieurs heures après, dans un cas l'hémophilie légère (obs. n° 33). C'est le seul cas où nous avons pu vérifier la normalisation non seulement des tests globaux, mais aussi du test de génération de thromboplastine. Dans les 4 autres cas, les résultats ont été beaucoup plus décevants : correction imparfaite des tests globaux, pas de correction du test de génération de thromboplastine, effets correctifs insuffisants et peu durables.

CHAPITRE V

ÉTUDE COMPARATIVE DES HÉMOPHILIES A ET B

Le problème de l'autonomie de l'hémophilie B ne peut être résolu que par sa comparaison avec l'hémophilie A sur le double plan de la clinique et de la biologie.

En regard des 50 cas d'hémophilie B que nous venons d'analyser en détail, nous examinerons plus rapidement 186 cas d'hémophilie A, vérifiés hématologiquement pendant la même période au laboratoire de l'Institut Pasteur de Lyon.

Avant d'entreprendre une étude comparative détaillée nous ferons remarquer que l'importance respective des chiffres ci-dessus représente 21 % de cas d'hémophilie B, et 79 % de cas d'hémophilie A. Nous retrouvons donc exactement la proportion de **un cas d'hémophilie B pour 4 d'hémophilie A**, proportion trouvée dans la plupart des pays.

Les 186 hémophiles A sont également d'âges variés (de 1 à 68 ans); on y retrouve les mêmes proportions respectives d'adultes et d'enfants que pour l'hémophilie B, avec une proportion exagérée d'enfants de 5 à 14 ans, due à l'apport du Centre Médico-Scolaire de Montain.

En effet, ces 186 hémophiles A se répartissent aussi en 2 groupes :

— **Le premier groupe** de 106 malades provient du recrutement régional de Lyon : les âges s'échelonnent de 1 à 68 ans, un sur trois est âgé de 5 à 14 ans.

— **Le deuxième groupe** réunit 80 enfants de l'école de Montain, tous âgés de 5 à 14 ans.

Les pourcentages des enfants de Montain représentent 40 % pour les hémophiles B et 43 % pour les hémophiles A. Dans ces conditions l'hétérogénéité des cas d'hémophilie A est tout à fait superposable à celle exposée dans l'étude de l'hémophilie B.

Le nombre quatre fois plus grand d'hémophiles A peut être considéré comme un obstacle à une comparaison valable entre ces deux séries d'hémophiles A et d'hémophiles B. Mais nous avons considéré comme suffisant le nombre de 50 hémophiles B pour permettre une étude statistique valable; la statistique reste donc comparable pour un nombre d'hémophiles A quatre fois plus grand. En effectuant des sondages dans des groupes de 50 hémophiles A pris au hasard, nous avons pu d'ailleurs nous rendre compte que les données statistiques ne changeaient presque pas quand on passait de 50 à 186.

C'est pourquoi nous nous permettons de comparer globalement, en groupant les sujets des recrutements de Lyon et de Montain, la série des 50 hémophiles B déjà étudiée et celle des 186 hémophiles A.

I. — ÉTUDE COMPARATIVE CLINIQUE

Cette étude porte sur 180 hémophiles A sur lesquels nous avons pu recueillir suffisamment de renseignements cliniques.

1°) Les antécédents familiaux.

L'inventaire familial a pu être mené à bien chez 170 hémophiles A; il nous a permis de distinguer 107 cas familiaux (61 %) et 63 cas sporadiques (39 %). Comme plusieurs sujets appartiennent à la même famille, notre étude génétique ne porte que sur 131 familles.

Nous avons pu relever :

— La notion d'un **grand-père maternel hémophile** dans 11 familles (8,5 %).

— L'existence d'**oncles**, de **grands-oncles**, de **cousins** ou de **neveux hémophiles dans la famille maternelle**, dont 38 familles (29 %), dans lesquelles le grand-père maternel ne paraît pas avoir été atteint.

— La coexistence de **plusieurs cas dans une même fratrie**, sans autre histoire familiale hémorragique, dans 19 familles (14,5 %).

— Enfin l'**absence de tout autre cas** d'hémophilie dans la famille caractérise les 63 familles des cas dits sporadiques (48 %).

Le tableau suivant permet la comparaison des distributions du caractère génétique dans les 2 types d'hémophilie.

Comparaison des caractères familiaux

	Hémophilie A	Hémophilie B
Familles avec grand-père maternel	8,5 %	23 %
Familles avec oncles, neveux, cousins . .	29 %	23 %
Familles avec fratries isolées	14,5 %	18 %
Familles sans autre cas familial	48 %	36 %
Cas familiaux	61 %	70 %
Cas sporadiques	39 %	30 %

Cette répartition est comparable dans les deux diathèses, avec cependant une proportion un peu plus importante de cas familiaux dans l'hémophilie B où nous avons retrouvé trois fois plus souvent la notion de transmission d'un grand-père à son petit-fils avec une seule génération de femme transmetteuse.

2°) Les modes de début.

L'âge du malade au cours de sa première hémorragie et la localisation de cette hémorragie n'ont été précisés que chez 148 hémophiles A.

— La **première hémorragie** est survenue à la naissance chez 11 malades (7 %); pendant la première année chez 36 autres (24 %); entre 1 et 2 ans chez 52 autres (35 %); de 2 à 5 ans dans 28 cas (19 %); de 5 à 14 ans chez 17 autres (11 %). On ne trouve plus que 4 cas déclarés entre 14 et 20 ans (0,5 %).

Si l'on compare les âges des hémophiles B et des hémophiles A lors de leurs première hémorragie (tableau suivant), on constate que le début à la naissance est plus exceptionnel dans l'hémophilie B que dans la A, mais que plus tard, au cours de la vie, les âges de début sont comparables dans les deux diathèses :

Ages de début comparés

Cas déclarés	Hémophilie A	Hémophilie B
A la naissance	7 %	2 %
Avant l'âge de 1 an	31 %	28 %
Avant l'âge de 2 ans	66 %	67 %
Avant l'âge de 5 ans	85 %	83 %
Avant l'âge de 14 ans	96 %	98 %

Quant aux hémorragies qui marquent le début de l'hémophilie A, ce sont par ordre de fréquence, les ecchymoses et hématomes sous-cutanés chez 63 sujets (44 %), les hémorragies par plaies cutanées ou muqueuses, en particulier de la langue et des lèvres chez 34 sujets (24 %), les hématomes intra-musculaires chez 11 autres (7 %), les hémarthroses (8 sujets, soit 6 %) et les épistaxis (7 sujets, soit 5 %), sans parler de quelques autres localisations exceptionnelles. Le tableau suivant précise que les premières hémorragies ont presque les mêmes fréquences de localisations dans les deux diathèses.

Premières localisations hémorragiques comparées

	Hémophilie A	Hémophilie B
Ecchymoses et hématomes sous-cutanés.	44 %	44 %
Plaies cutanées ou muqueuses	24 %	32 %
Epistaxis	5 %	7 %
Hématomes intramusculaires	7 %	3 %
Hémarthroses	6 %	5 %
Hémorragies diverses	13 %	8 %

3°) Les hémorragies extériorisées.

Nous avons retenu 180 hémophiles A dont l'observation clinique nous a parue suffisamment détaillée pour décrire ces manifestations.

— **Des épistaxis**, plus ou moins répétées, sont survenues chez 68 d'entre eux (38 %).

— **Les gingivorragies** ont été un peu plus souvent rencontrées, puisqu'elles ont été observées dans 78 cas (48 %).

— **Les autres hémorragies buccales** sont presque aussi fréquentes puisqu'elles se sont produites chez 68 hémophiles A (38 %). 45 hémophiles A ont présenté des hémorragies de lèvres ou des joues (25 %), et 40 des hémorragies de la langue (22 %).

— **Les hématuries** se sont produites assez souvent puisque 50 sujets sur 180 (33 %) en ont présentées.

— **Les hémorragies digestives**, moins fréquentes, ont cependant été observées chez 27 malades (15 %).

— **Des otorragies**, à la suite d'otites, ont été observées chez 6 hémophiles A.

— **Une hémoptysie**, due à une lésion tuberculeuse pulmonaire, s'est produite chez un sujet.

— Nous avons observé des hémorragies abondantes par **plaies cutanées traumatiques** chez 67 malades (38 %).

— **Des hémorragies par plaies opératoires** ne se sont produites que chez 23 des 180 hémophiles A (13 %).

La comparaison de l'hémophilie B et de l'hémophilie A (tableau ci-dessous) montre la même fréquence des épistaxis, des hémorragies de la langue et des lèvres dans les deux diathèses; une moins grande fréquence des gingivorragies dans l'hémophilie B que dans la A; de même les hématuries sont 2 fois moins fréquentes et les hémorragies digestives 4 fois moins fréquentes dans l'hémophilie B. Si les hémorragies post-opératoires sont plus fréquentes chez les hémophiles B, c'est en raison du plus grand nombre de cas frustes ou légers, parfois découverts à la suite d'interventions.

Fréquences comparées des hémorragies extériorisées

Hémorragies	Hémophilie A	Hémophilie B
Epistaxis	38 % des cas	34 % des cas
Gingivorragies	48 %	34 %
Hémorragies de la lèvre et des joues . .	25 %	22 %
Hémorragies de la langue	22 %	20 %
Hématuries	33 %	16 %
Hémorragies digestives	15 %	4 %
Otorragies	3 %	2 %
Hémoptysies	1 %	0 %
Plaies cutanées traumatiques	38 %	28 %
Plaies cutanées opératoires	13 %	32 %

4°) Les hémorragies intra-tissulaires.

Nous avons pu reconstituer la fréquence d'apparition des ecchymoses, hématomes sous-cutanés et intra-musculaires et des hémarthroses chez les 180 hémophiles A considérés.

— Les **ecchymoses** se sont produites assez facilement chez 88 malades (49 %).

— Les **hématomes sous-cutanés** ont été observés chez 120 sujets (66 %).

— Les **hématomes intra-musculaires**, presque aussi fréquents que les précédents, sont survenus chez 112 hémophiles A sur 180 (62 %).

— Les **hémarthroses** ont été observées chez 136 malades (76 %), 100 d'entre eux en ont gardé des séquelles (55 %).

Pour chaque atteinte articulaire, nous rapporterons le nombre d'articulations atteintes au nombre d'articulations correspondantes, le double du nombre total des hémophiles, soit 360.

Dans ces conditions, nous avons pu constater que les articulations les plus atteintes étaient les genoux, avec 198 genoux atteints, soit 55 %. Un peu plus fréquentes sont les atteintes des chevilles (145, soit 40 %) et celles des coudes (140, soit 39 %). Plus rares encore sont les atteintes des poignets, des épaules et des hanches. On compte au total 28 poignets atteints (8 %), 22 épaules, soit 6 % et 21 hanches (6 %).

Si l'on compare la fréquence des hémorragies intra-tissulaires dans les deux diathèses, on peut se rendre compte à la lecture du tableau suivant que les ecchymoses et les hématomes sous-cutanés sont aussi fréquentes dans les deux types d'hémophilie, alors que les hématomes intra-musculaires et les hémarthroses sont nettement moins fréquents dans l'hémophilie B.

Fréquences comparées des hémorragies intra-tissulaires

	Hémophilie A	Hémophilie B
Ecchymoses	49 %	44 %
Hématomes sous-cutanés	66 %	68 %
Hématomes intra-musculaires	62 %	50 %
Hémarthroses	76 %	58 %

On se rend bien compte de cette différence de fréquence dans les atteintes articulaires en comparant les pourcentages d'articles atteints dans chacune des deux diathèses :

Pourcentages d'articulations atteintes

	Hémophilie A	Hémophilie B
Genoux	55 %	47 %
Chevilles	40 %	39 %
Coudes	39 %	28 %
Epaules	6 %	4 %
Poignets	8 %	3 %
Hanches	6 %	4 %

Enfin si l'on compare les pourcentages des malades qui gardent des **séquelles de leurs hémarthroses** dans les deux diathèses, on peut également constater leur importance moins grande dans l'hémophilie B (40 %) que dans l'hémophilie A (55 %). Si les séquelles sont un peu moins nombreuses c'est parce que les atteintes articulaires sont un peu moins nombreuses dans l'hémophilie B.

5°) L'évolution.

Nous avons pu comparer l'évolution chez 186 hémophiles A et 50 hémophiles B; comme dans l'étude de l'hémophilie B, nous distinguerons les conséquences d'une part, l'abondance et la répétition des épisodes hémorragiques d'autre part.

— Dans notre série de 186 hémophiles A, nous ne relevons que 6 cas mortels, ce qui porte à **3 % la mortalité**, elle est donc très comparable à celle trouvée chez les B (4 %).

— **Les séquelles fonctionnelles**, pour la plupart articulaires, ont persisté chez 100 hémophiles sur 186, soit 55 %; ce pourcentage est nettement moins important dans l'hémophilie B (40 %).

— **Les modalités évolutives**. En étudiant de façon détaillée 158 observations d'hémophiles A, nous avons pu distinguer, comme pour l'hémophilie B, 4 types évolutifs.

Les formes graves représentent 58 cas, soit 37 %; les formes moyennes, 61 cas (39 %); les formes légères, 22 cas (13,5 %); les

formes frustes enfin, 17 cas, soit 10,5 %. Il ressort de cette étude une prédominance nette des formes graves et moyennes (119 cas, soit 76 %) sur les formes légères et frustes (39 cas, soit 24 %). Cette prédominance contraste avec celle inverse (formes légères et frustes) trouvée dans l'étude de l'hémophilie B, comme on peut le voir plus nettement à la lecture du tableau suivant :

Répartition des formes évolutives

	Hémophilie A	Hémophilie B
Formes graves	37 %	22 %
Formes moyennes	39 %	24 %
Formes légères	13,5 %	34 %
Formes frustes	10,5 %	20 %

En conclusion, si l'évolution de l'hémophilie B paraît dans l'ensemble moins grave que celle de l'hémophilie A, c'est en raison d'un moins grand nombre de formes graves et moyennes et d'un nombre plus grand de formes légères et frustes; mais il faut bien remarquer que toute la gamme des formes évolutives est représentée dans chacune des deux diathèses.

II. — ÉTUDE COMPARATIVE BIOLOGIQUE

Nous avons pratiqué des bilans biologiques aussi complets que possible chez 176 hémophiles A. Nous n'établirons pas la comparaison détaillée pour les tests trouvés normaux, car les résultats sont superposables dans l'hémophilie A et l'hémophilie B, en particulier le T.S., généralement normal, a été trouvé allongé à tous les examens dans 2 cas d'angiohémophilie A comme il l'a été dans 1 cas d'angiohémophilie B.

Par contre nous comparerons de façon détaillée les tests perturbés.

1°) Le temps de coagulation (T.C.).

Le T.C. du sang complet a été mesuré comparativement chez 118 hémophiles A.

Le T.C. incipiens a varié de 6 mn à 180 mn avec une moyenne de 30 mn. L'échelle des variations est la même pour les B que pour les A, mais la moyenne des B (20 mn) est un peu inférieure à celle des A (30 mn). Mais surtout, lorsque les A ont 94 % des valeurs extérieures à l'aire, normale, les B n'en ont que 63 %.

Le T.C. terminal a varié de 10 mn à 360 mn chez les hémophiles A avec une moyenne de 60 mn; l'échelle des valeurs de B est un peu moins étendue (10 mn à 140 mn) et la moyenne des B (51 mn) est un peu inférieure à celle des A. Tandis que 94 % des valeurs des A sont hors de la zone normale, on ne compte pour les B, que 57 % des valeurs qui lui sont extérieures.

Enfin, tandis que toutes les courbes joignant le T.C. incipiens et le T.C. terminal sont hors de la zone témoin pour les A (99 %), on ne trouve au dehors de cette zone que 76 % des courbes pour les B.

2°) Le temps de Howell.

Il a été mesuré chez 175 hémophiles A : ses valeurs extrêmes ont varié de 2 mn à 16 mn avec une moyenne de 7 mn. L'intervalle des B (10,5) est donc un peu inférieur à celui des A (14) et la moyenne des B (5 mn) est un peu plus basse que celle des A (7 mn). Le temps de Howell n'est pathologique que pour 84 % des hémophiles B quand il l'est pour 96,5 des hémophiles A.

3°) Le test de tolérance à l'héparine in vitro.

Le T.T.H.I.V. a été pratiqué comparativement chez 145 hémophiles A.

— Les variations entre les valeurs extrêmes sont un peu moindres pour les B que pour les A :

	Hémophilie A	Hémophilie B
	—	—
Tube 0	2 mn à 16 mn	2 mn à 12 mn.
Tube I	4 mn à 50 mn	3 mn à 23 mn.
Tube II	6 mn à 110 mn	6 mn à 60 mn.
Tube III	11 mn à 220 mn	9 mn à 140 mn.

B que pour les A, on peut s'en rendre compte sur le tableau suivant et sur la figure n° 1.

TESTS DE TOLÉRANCE A L'HÉPARINE IN VITRO
COMPARÉS DANS L'HÉMOPHILIE A ET DANS L'HÉMOPHILIE B

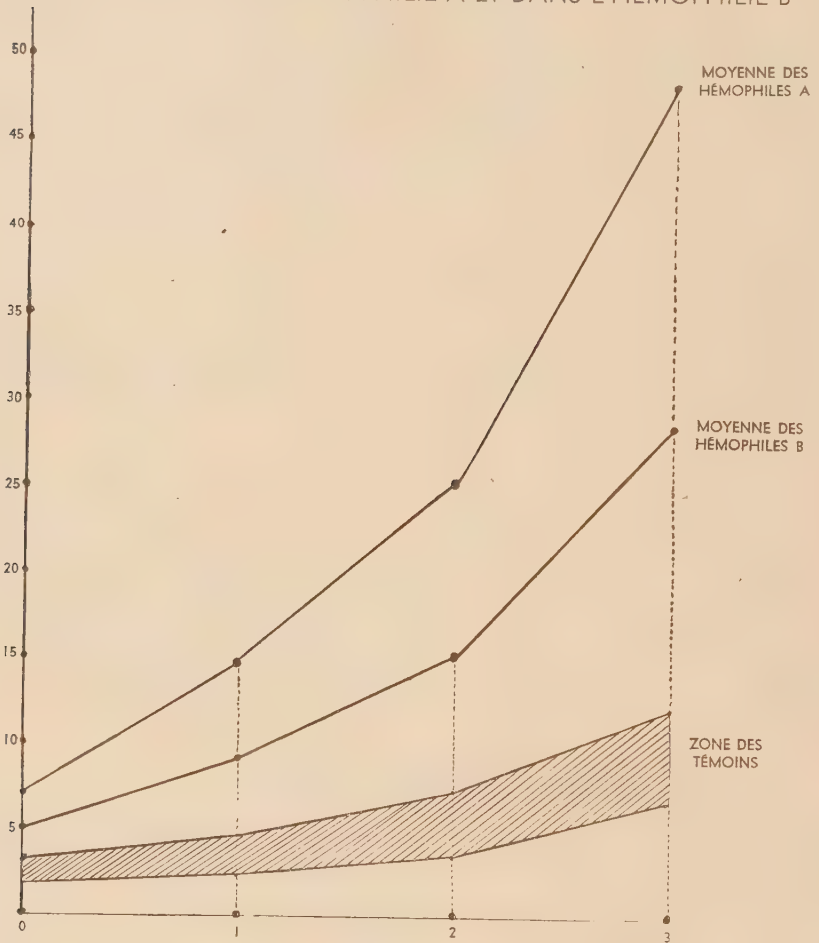


Fig. 1.

	Hémophilie A	Hémophilie B
Tube 0	7 mn.	27 mn.
Tube I	14 mn.	5 mn.
Tube II	25 mn.	8 mn.
Tube III	48 mn.	15 mn.

— Parmi les 580 valeurs des 145 tests des hémophiles A, 548, soit 94,5 % échappent à l'aire témoin alors que 89 % des valeurs des B seulement s'en échappent.

— Seules 4 % des courbes sont comprises dans l'aire témoin pour les A et 96 % lui échappent sur tout, ou partie de leur trajet; pour les B, le pourcentage des courbes qui se dégagent de l'aire témoin est presque le même mais il est légèrement inférieur (93 %).

4°) Le thromboélastogramme.

212 diagrammes ont été pratiqués à 180 hémophiles A. Si l'on compare les valeurs extrêmes des constantes des hémophiles B à celles des hémophiles A, on trouve que l'échelle des valeurs des B est inférieure à celle des A pour r , pour k et pour t , mais qu'elle ne l'est pas pour T . Les variations de Emx sont aussi moins importante pour les B que pour les A :

	Hémophilie A	Hémophilie B
r	11 à 310	14 à 165
k	4 à 170	6 à 95
t	22 à 237	22 à 170
T	35 à 450	50 à 400
Emx	13 à 400	72 à 284

La valeur moyenne n'est plus faible pour les B que pour les A, que pour la valeur de r ; les valeurs moyennes de k , t , T et Emx sont identiques dans les deux catégories d'hémophilie :

	Hémophilie A	Hémophilie B
r	55	44
k	28	26
t	72	69
T	149	139
Emx	153	156

Les résultats consignés dans le tableau apparaissent sur la figure n° 2.

THROMBOÉLASTOGRAMMES MOYENS COMPARÉS DANS L'HÉMOFILIE A ET DANS L'HÉMOFILIE B

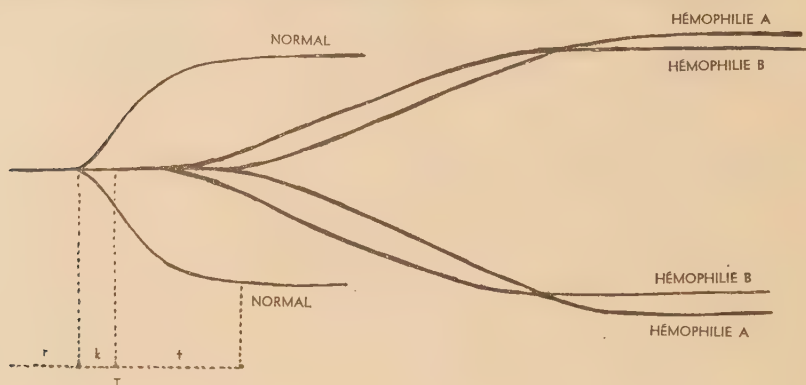


Fig. 2.

Si l'on compare les pourcentages des valeurs extérieures aux zones témoins, on les trouve plus faibles pour les B que pour les A sauf pour les valeurs de T :

Valeurs allongées (en pourcentages)	Hémophilie A	Hémophilie B
r	90 %	83 %
k	89 %	85 %
t	75 %	57 %
T	86 %	87 %
Emx	53 %	37 %

5°) Le test de consommation de prothrombine dans le sérum.

Nous avons pu retrouver chez 180 hémophiles A : 165 valeurs de C.P. après 6 heures et 181 valeurs de C.P. après 24 heures.

— C.P. à la 6^e Heure. Les temps trouvés s'échelonnent de 5 s à 80 s, avec une moyenne de 20 s; les temps trouvés chez les B sont un peu plus longs (3 s à 120 s avec une moyenne de 24 s). 81 % des résultats sont anormaux dans l'hémophilie A et 80 % dans l'hémophilie B; il n'y a donc pas une grande différence.

— C.P. à la 24^e Heure. Les temps trouvés pour les hémophiles A varient de 4 s à 120 s, avec une moyenne de 40 s; certains temps trouvés chez les B sont plus long (10 s à 200 s) mais la moyenne est la même (40 s). 79 % des valeurs sont anormales

chez les A et 76 % seulement chez les B : il y a donc peu de différence. En tenant compte des deux mesures pour chaque malade, on trouve 90 % des tests anormaux pour les A et seulement 83 % pour les B.

6°) Le test de génération de thromboplastine.

Le T.G.T. a été pratiqué chez 180 hémophiles A.

— Le test global céphaline a été pratiqué 213 fois chez ces 180 hémophiles A. Les intervalles des valeurs des B à chaque minute d'incubation sont un peu inférieures à celles des A.

	Hémophilie A	Hémophilie B
1 ^{re} minute	50 s à 190 s	51 s à 172 s
3 ^e minute	30 s à 180 s	25 s à 135 s
5 ^e minute	22 s à 175 s	20 s à 125 s
7 ^e minute	21 s à 168 s	19 s à 102 s
9 ^e minute	21 s à 156 s	17 s à 115 s
11 ^e minute	17 s à 150 s	16 s à 114 s

Les moyennes des valeurs des B sont à chaque minute inférieures à celles des A :

	Hémophilie A	Hémophilie B
1 ^{re} minute	95 s	92 s
3 ^e minute	81 s	78 s
5 ^e minute	74 s	68 s
7 ^e minute	68 s	58 s
9 ^e minute	63 s	52 s
11 ^e minute	60 s	48 s

Ces résultats ressortent mieux de la figure n° 3.

L'aire de dispersion des B (93 cm³) ne couvre que les 3/4 de celle des A (127 cm³), sa limite inférieure est un peu plus basse, sa limite supérieure nettement plus basse que celle des A. Les hémophiles B présentent moins de valeurs intérieures à l'aire témoin que les hémophiles A (58 % au lieu de 67 %); 93 % des valeurs des B échappent à l'aire témoin à la 11^e minute alors que 99 % des valeurs s'en sont échappées chez les A.

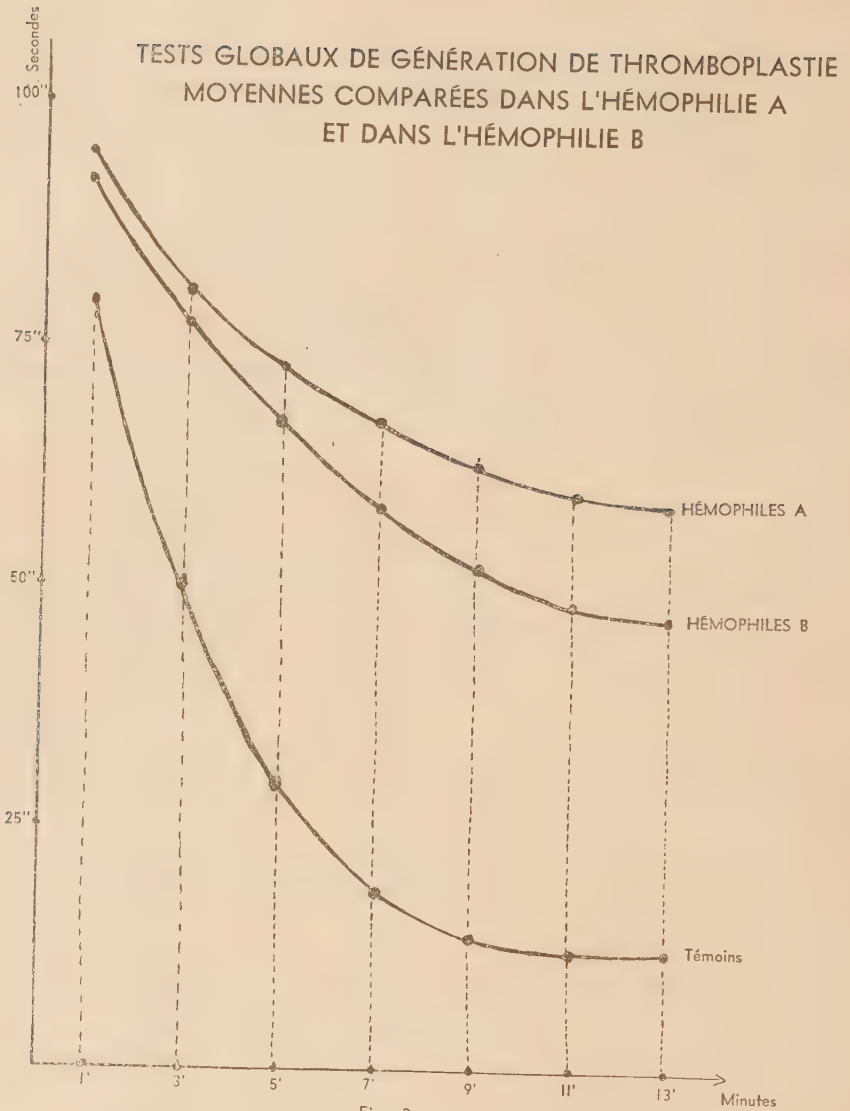


Fig. 3.

Les proportions de courbes qui ont échappé à l'aire témoin à la 11 minute sont identiques chez les hémophiles B (97 %) et chez les A (99 %), si bien que la méthode reste aussi sensible dans les deux diathèses.

Si l'on compare les taux de thromboplastine formée à la 11^e minute, on constate que le taux moyen des B (9 %) est le triple du taux moyen des A (3 %). Les taux supérieurs à 12 % sont majoritaires dans l'hémophilie B et minoritaires chez les A :

	Hémophilie A	Hémophilie B
Taux inférieurs à 12 %	83 %	30 %
Taux supérieurs à 12 %	17 %	70 %

Le Test sérique céphaline a été pratiqué chez 176 hémophiles A. La courbe moyenne est très voisine de la courbe moyenne des témoins mais lui est légèrement supérieure et la surface de l'aire de dispersion (54 cm²) est légèrement supérieure à celle de l'aire témoin (41 cm²). On trouve 6 % des valeurs en dehors de l'aire témoin, mais aucune des courbes ne se situe strictement en dehors de cette aire, puisque 89 % des courbes y sont entièrement comprises et 11 % partiellement. Ainsi le comportement des hémophiles A est très voisin de celui des témoins vis-à-vis du test sérique. Il est donc opposé de celui des hémophiles B dont 93 % des tests sont nettement pathologiques.

Le Test plasmatique céphaline est au contraire perturbé chez la majorité des hémophiles A. La courbe moyenne est très voisine de celle du test global céphaline pour les mêmes malades, les aires de dispersion sont pratiquement superposables dans les 2 tests et leurs surfaces très voisines (114 cm² et 127 cm²). On trouve 64 % des valeurs en dehors de l'aire témoin, et l'on peut constater que 96 % des courbes s'échappent de l'aire témoin.

Dans ces conditions, il est évident que tout oppose les hémophiles A et les hémophiles B, puisque les tests plasmatiques des A sont presque toujours perturbés et que tous les tests plasmatiques des B sont normaux comme ceux des témoins.

7°) Recherches comparées d'anticoagulants.

172 recherches d'anticoagulants ont été pratiquées chez les hémophiles A. 110, soit 69 % ont montré une correction parfaite, 65, soit 37 % ont offert un type de correction imparfaite, mais satisfaisante; enfin 7, soit 4 % ont permis d'évoquer la présence d'un anticoagulant circulant.

Si l'on compare les proportions de ces différents types de corrections dans les 2 catégories d'hémophilies A et B, on les trouve très voisines :

	Hémophilie A	Hémophilie B
Corrections parfaites	69 %	60 %
Corrections satisfaisantes	37 %	32 %
Anticoagulants possibles	4 %	8 %

30 recherches d'anticoagulant dans le sérum sulfaté ont été pratiquées (avec mesure du test de Biggs d'un témoin avant et après incubation avec le sérum sulfaté). Il n'y a eu qu'un seul résultat positif. Il faut noter que cette technique n'a pas permis de retrouver d'anticoagulant circulant chez un malade suspecté d'en avoir par la mesure des temps de Howell.

III. — CONCLUSIONS TIRÉES DE LA COMPARAISON DES HÉMOPHILIES A ET B

— L'hémophilie B apparaît aussi souvent que l'hémophilie A sous les traits d'une diathèse familiale, et présente alors **exactement le même caractère génétique, amenant à situer le gène sur le chromosome X**; mais comme nous n'avons trouvé aucun cas d'hémophilie A dans une famille d'hémophiles B, comme nous n'avons pas trouvé non plus les 2 tares réunies chez le même sujet, nous pouvons conclure que les **gènes mutants, à l'origine de ces 2 diathèses, sont situés sur 2 loci différents sur le même chromosome X**. Ces deux loci sont probablement très proches l'un de l'autre sur le chromosome, ce qui expliquerait l'association de l'hémophilie B à l'hémophilie A chez le même sujet, association que nous n'avons pas rencontrée, mais qui a été signalée par quelques auteurs dont Soulier et Verstraete.

— **Par son mode de début**, l'hémophilie B ne diffère absolument pas de l'hémophilie A : elle se déclare presque toujours avant l'âge de 5 ans, et plus exceptionnellement que l'hémophilie A à la naissance.

— **Toutes les hémorragies** rencontrées dans l'hémophilie A peuvent être observées dans l'hémophilie B; on y trouve la même mortalité et la même gamme de gravités, depuis les formes les plus graves jusqu'aux plus frustes. Cependant **l'évolution moyenne de l'hémophilie B est un peu moins sérieuse que celle de l'hémophilie A**. Si l'on rencontre dans l'hémophilie B autant d'épistaxis, d'hémorragies buccales, d'ecchymoses ou d'hématomes sous-cutanés, on y voit nettement moins souvent apparaître des hémorragies digestives, des hématuries, des hématomes intramusculaires, des hémarthroses et leurs séquelles orthopédiques y sont un peu moins fréquentes. La raison de cette évolution d'ensemble un peu plus bénigne apparaît dans le fait que **la majorité des cas d'hémophilie B est constituée par des formes légères et frustes** alors que l'hémophilie A comprend en majorité des formes graves ou moyennes.

— **Biologiquement le T.S.** est aussi souvent normal dans les deux diathèses, et les cas d'**angiohémophilie** avec allongement du T. S. aussi exceptionnels dans l'hémophilie B que dans la A.

— **Le temps de coagulation, le temps de Howell, le test de tolérance à l'héparine in vitro, la thrombo-élastographie** indiquent une hypocoagulabilité globale qui peut être identique dans les 2 affections; mais **l'hypocoagulabilité indiquée par ces tests est en moyenne un peu moindre pour l'hémophilie B que pour la A**.

— **Le test de consommation de prothrombine dans le sérum** ne permet pas de différencier ces deux affections, pas plus que **le test global de génération de thromboplastine**, qui indique un retard et un défaut de formation analogues dans les deux diathèses. Cependant **la formation de la thromboplastine est en moyenne un peu moins troublée dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A**; si l'on calcule en taux la thromboplastine formée, on trouve dans l'hémophilie B une prédominance de taux supérieurs à 12 %, alors que dans l'hémophilie A, la plupart des taux sont inférieurs à 12 %. Le taux moyen de l'hémophilie B (9 %) est le triple du taux moyen, trouvé dans l'hémophilie A (3 %).

Seuls **les tests de Biggs plasmatique et sérique** permettent une distinction entre l'hémophilie B, dont le test plasmatique est normal, et l'hémophilie A, dont le test sérique est normal.

Un plasma d'hémophile B corrige bien le trouble d'un hémophile A et celui de l'hémophile B est bien corrigé par le plasma d'un hémophile A, alors que des mélanges effectués entre les plasmas de deux hémophiles B, ou de deux hémophiles A n'entraînent aucune correction dans les deux cas.

— **La recherche d'anticoagulants circulants** s'est montrée dans l'ensemble négative dans ces 2 diathèses, toutefois la rare présence d'anticoagulant que nous avons cru rencontrer se trouvait plutôt dans les plasma des hémophiles A, plus souvent polytransfusés que les hémophiles B.

Dans la comparaison de ces deux diathèses, on se trouve donc devant ce paradoxe d'une **analogie clinique presque totale** pour **deux troubles** qui apparaissent **biologiquement très voisins dans leurs effets**, mais **fondamentalement distincts dans leur principe**.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT

D'après les nombreux cas rapportés ou cités dans la littérature et les 50 cas personnels observés à Lyon, nous tenterons de montrer comment procéder en pratique au diagnostic de l'hémophilie B, sur quels éléments baser le pronostic et à quels procédés recourir pour la traiter.

I. — DIAGNOSTIC POSITIF

1°) **Les données cliniques** ne peuvent contribuer qu'à un diagnostic de présomption.

— **Le tableau évocateur est celui de l'hémophilie typique :** il s'agit d'un garçon qui n'a pas saigné dès la naissance, mais qui a déjà présenté des ecchymoses dans son berceau, ou a fait, à l'âge des premiers pas, des chutes qui ont entraîné soit une bosse frontale, soit une hémorragie abondante par section du frein de la langue ou de la lèvre supérieure. Plus tard sont apparus des hématomes sous-cutanés ou intramusculaires et des hémarthroses, aux genoux, aux chevilles et aux coudes, caractérisées par des poussées successives et grevées de séquelles. Parmi les hémorragies extériorisées, les gingivorragies ont été particulièrement fréquentes, occasionnées par la chute des dents; les hémorragies labiales ou linguales, les épistaxis, les hématuries sont souvent notées alors que les hémorragies digestives sont exceptionnelles. Les hémorragies sont le plus souvent provoquées par des traumatismes qui peuvent être des microtraumatismes, comme le brossage des dents pour les gencives. Suivant le rythme de répétition

des accidents hémorragiques, l'abondance des hémorragies, l'importance des hémarthroses et de leurs séquelles, l'hémophilie peut revêtir une forme grave, moyenne ou légère. Tel est le tableau qui permet, à coup sûr, de porter le diagnostic d'hémophilie, avec une chance sur 5 qu'il s'agisse d'hémophilie B dans les formes graves ou moyennes et une chance sur 2 dans les formes légères.

— **Un tableau plus trompeur est celui de l'hémophilie fruste :** un adolescent ou un adulte est vu parce qu'à une ou deux reprises, il a fait d'abondantes hémorragies après des extractions abondantes ou parce qu'il a saigné abondamment après une intervention chirurgicale; il n'a jamais eu d'hémarthrose; on aurait plutôt tendance à lui refuser l'étiquette d'hémophile; mais si l'on pense néanmoins à une diathèse hémorragique, ce n'est pas forcément l'hémophilie A ou l'hémophilie B que l'on évoque.

2°) **Les Données génétiques** n'apparaissent que dans les deux tiers des cas lorsqu'on procède à un inventaire familial.

— **En pratique il n'y a qu'un cas précis où l'histoire familiale permette, à coup sûr, de porter le diagnostic d'hémophilie B,** c'est lorsqu'il existe déjà, dans la famille maternelle, un cas d'hémophilie B vérifiée au laboratoire.

— **Le plus souvent, l'interrogatoire apporte seulement la notion d'un ou plusieurs cas analogues dans la famille maternelle :** grand-père maternel, oncle, cousin ou neveu. Ces cas ne concernent que des hommes, et la diathèse ne peut leur avoir été transmise que par leurs mères. On conclue à l'hérédité liée au chromosome X, ce qui revient à affirmer l'hémophilie avec 4 chances sur 5 de se trouver en présence d'une hémophilie A et une chance pour qu'il s'agisse d'une hémophilie B.

— **Lorsqu'on n'a pas d'autre caractère familial que la notion de plusieurs cas dans une même fratrie,** on ne peut pas formellement affirmer la transmission par la mère, mais on est en droit d'y penser quand dans la fratrie, seuls sont atteints les garçons.

— **L'étude familiale devrait logiquement comporter la recherche des transmetteuses;** plusieurs auteurs ont signalé la présence d'une petite tendance hémorragique et de petits troubles de coagulation chez les mères transmetteuses de l'hémophilie B. Pour notre part, nous n'avons pas retrouvé de tendance hémorragique chez les mères ou les sœurs de nos hémophiles B; des tests séri-

ques de génération de thromboplastine, pratiqués chez 5 mères d'hémophiles B, n'ont été trouvés légèrement troublés que chez deux des mères (observations n^{os} 12 et 31). Nous ne pensons pas que, dans l'état actuel de nos connaissances, on puisse vraiment parler d'un diagnostic des transmetteuses dans les familles d'hémophiles B, en dehors des cas de filiation prouvée.

3°) **Les Données hématologiques** permettent seules d'affirmer l'hémophilie B.

— **Un certain nombre d'examens de laboratoire ne fournissent qu'un diagnostic d'hypocoagulabilité** : ce sont les tests globaux de coagulation. Le **temps de coagulation** n'est allongé que dans les trois quarts des cas, le **temps de Howell**, un peu plus sensible, est allongé dans les 4/5 des cas et le **test de tolérance à l'héparine** dans plus de 90 % des cas; le **thromboélastogramme** est un peu plus sensible que ce dernier test puisqu'il est hypocoagulable dans 97 % des cas. Il est rare qu'une hypocoagulabilité n'apparaisse pas si l'on pratique conjointement tous ces tests, mais il ne faut pas les pratiquer dans les jours qui suivent une transfusion de plasma, car la coagulabilité d'un hémophile B peut rester presque normale plusieurs jours après cette transfusion.

— **D'autres tests conduisent au diagnostic spécifique. Le test de la consommation de la prothrombine**, assez peu sensible, puisqu'il n'est perturbé que dans les 4/5 des cas, permet d'éliminer tous les troubles de la coagulation qui ne sont pas ceux de la formation intrinsèque de la thromboplastine, mais il ne permet pas de différencier les thrombocytopénies des hémophiles A, B, et C. **Le test de génération de la thromboplastine** possède le double avantage de la **grande sensibilité du test global** (perturbé dans 98 % des cas) et de la **spécificité du test sérique**, normal dans les thrombocytopénies, l'hémophilie A et l'hémophilie C et perturbé uniquement dans l'hémophilie B et la diathèse Stuart. Les mélanges avec le sérum d'un hémophile B, dans le cadre du test sérique de Biggs et Douglas, ou avec le plasma déplaqueté d'un hémophile B pour la mesure du temps de Howell, selon Soulier et Larrieu permettent alors de mieux affirmer la déficience en facteur B.

Des dosages spécifiques de facteur B, selon Bolton et Clarke, peuvent être pratiqués en opérant un test sérique de Biggs dans un milieu qui apporte en excès le facteur Stuart. Des dosages de

la thromboplastine formée nous ont montré que le taux de cette substance pouvait varier de 0 à 65 % dans cette diathèse.

— **La recherche d'un anticoagulant circulant**, susceptible d'apparaître chez un hémophile B polytransfusé, peut être pratiquée soit en mesurant les temps de Howell des mélanges de plasmas hémophilique et normal en différentes proportions, soit en pratiquant le test de Biggs d'un sujet normal en présence du sérum sulfaté de l'hémophile B. Ces méthodes ne nous ont permis de soupçonner un anticoagulant que dans moins de 10 % des cas, sans pouvoir toutefois l'affirmer.

II. — DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans tous les cas d'hémophilie typique, et en particulier chez l'enfant, il se pose uniquement avec les autres diathèses hémorragiques congénitales. Seule l'hémophilie fruste lorsqu'elle est découverte chez l'adulte, peut poser la question d'un syndrome hémorragique acquis.

1°) **L'afibrinémie congénitale**, diathèse sévère, transmise selon un caractère récessif non lié au sexe, est caractérisée par l'incoagulabilité totale du sang qu'on ne voit jamais dans l'hémophilie, où le taux de fibrinogène est toujours normal.

2°) **Les thrombocytopénies et les thrombocytopathies** sont des diathèses qui associent du purpura à des hémorragies spontanées, atteignent les deux sexes, ont un temps de saignement allongé, des tests plaquettaires perturbés et un trouble de la consommation de la prothrombine, mais des tests plasmatique et sérique de Biggs entièrement normaux.

3°) **La maladie de Willebrand** a des hémorragies plus souvent spontanées que provoquées; les hémarthroses y sont rares; génétiquement, on trouve plutôt un caractère dominant non lié au sexe, mais il existe des cas sporadiques; le bilan d'hémostase peut ne montrer aucune autre anomalie qu'un allongement du temps de saignement, mais on a publié des cas d'angiohémophilie A, avec trouble du test de Biggs plasmatique analogue à celui de l'hémo-

philie A, et des cas plus rares d'angiohémophilie B où, comme dans un cas personnel, l'allongement du temps de saignement accompagne un déficit en facteur antihémophilique B et imprime un caractère évolutif spécial à la diathèse.

4°) **Les diathèses congénitales avec allongement du temps de Quick** sont exceptionnelles : ce sont l'**hypoprothrombinémie**, l'**hy-poaccélélinémie** (Owren), l'**hypoconvertinémie** (Alexander), et la **diathèse Stuart** (Hougie); leur caractère héréditaire apparaît comme récessif, non lié au sexe; elles sont, dans l'ensemble, moins sévères que l'hémophilie vraie; elles s'en distinguent par l'allongement du temps de Quick; mais il faut noter que le manque de facteur Stuart perturbe le test sérique de génération de thromboplastine, ce qui a pu faire parler d'association d'hémophilie B et de manque de facteur VII.

5°) **La diathèse Hageman** est une pseudo-hémophilie latente, qui se transmet selon un caractère récessif non lié au sexe. Le trouble de formation de la thromboplastine y est dû au manque de facteur contact : le plasma Hageman ne se laisse pas activer par le verre à la différence du plasma d'hémophile; le test de Biggs global est perturbé alors que les tests plasmatique et sérique sont l'un et l'autre normaux; toutefois le test sérique peut être légèrement perturbé, le manque de facteur Hageman entraînant un défaut d'utilisation du facteur antihémophilique B.

6°) **L'hémophilie C ou Diathèse de Rosenthal**, est une pseudo-hémophilie fruste, caractérisée surtout par des hémorragies abondantes après des interventions chirurgicales; elle est transmise selon un mode dominant non lié au sexe. Le facteur C a des propriétés très voisines du facteur Hageman, il est présent aussi bien dans le sérum que dans le plasma sulfaté. si bien qu'on trouve également dans la diathèse de Rosenthal un test de Biggs global perturbé avec des tests plasmatique et sérique normaux.

7°) **L'hémophilie A ou hémophilie vraie**, est la diathèse que l'hémophilie B rappelle le plus. Nous avons vu que rien ne distinguait cliniquement ces deux diathèses, et que leur mode de transmission était le même, mais qu'elle étaient distinctes hématologiquement, avec le test de Biggs plasmatique perturbé dans l'hémo-

philie A et le test de Biggs sérique perturbé dans l'hémophilie B. Ainsi le test de Biggs a permis de différencier ces deux diathèses qui, malgré les apparences, ne sont pas deux formes cliniques d'une même diathèse, mais deux diathèses distinctes.

8°) **Quant aux diathèses hémorragiques par anticoagulant circulant**, le plus souvent acquises, elles sont exceptionnellement congénitales, comme l'héparinémie, avec son allongement du temps de thrombine. Mais on peut voir un anticoagulant circulant apparaître chez un hémophile B; le test de Biggs plasmatique peut alors être aussi perturbé que le test de Biggs sérique, ce qui rend le diagnostic de spécificité impossible par ce test. Nous n'avons personnellement pas vu apparaître, chez nos 50 hémophiles, d'anticoagulant puissant, entraînant un trouble du test de Biggs plasmatique et du test de Biggs sérique.

9°) **Des déficits en facteur hémophilique B**, peuvent également se voir dans des **syndromes hémorragiques acquis** : c'est le cas des cirrhotiques et des sujets traités par le dicoumarol qui, à un allongement du temps de Quick dû à l'abaissement de la prothrombine, de la proconvertine et du facteur Stuart, associent un trouble du test de Biggs sérique, dû à l'abaissement du facteur Stuart et du facteur B.

III. — PRONOSTIC

Le pronostic de l'hémophilie B est, dans l'ensemble, un peu meilleur que celui de l'hémophilie A. Trois éléments permettent, dans l'une comme l'autre de ces deux diathèses, de porter un pronostic, ce sont : l'histoire clinique passée, l'histoire familiale et le taux de thromboplastine formée, trouvé d'après le test de Biggs.

— **De l'histoire clinique**, on retiendra le rythme des complications hémorragiques, celui des hémarthroses en particulier, ce qui permettra de prévoir soit une forme grave, ne laissant presque pas de périodes de rémissions, soit une forme moyenne, avec des périodes de rémission de 2 ou 3 mois, soit une forme légère avec des périodes de plusieurs mois ou même d'un an ou deux sans

hémorragie. Mais il faut tenir compte du fait que l'hémophilie B, comme l'hémophilie A, atteint son maximum de gravité chez l'enfant entre 2 et 14 ans, et devient plus atténuée dans la plupart des cas, chez l'adolescent et chez l'adulte, qui, le plus souvent, n'est vraiment gêné que par les séquelles des hémarthroses de son enfance.

— **Dans l'histoire familiale**, on cherchera à se faire une idée de la gravité des cas observés chez le grand-père maternel, les oncles ou les frères aînés du malade : en effet, nous avons remarqué que la gravité était, le plus souvent, du même ordre pour les cas observés dans une même famille; c'est vrai surtout pour les cas frustes d'hémophilie B, qui paraissent bien spéciaux à certaines familles.

— **Les taux de thromboplastine formée ou de facteur antihémophilique B**, méritent d'être considérés si l'on veut prévoir la gravité ou la bénignité de l'évolution. Nous avons pu constater qu'à des taux inférieurs à 12 %, on ne trouvait que des formes graves ou moyennes; qu'entre 12 % et 25 % on n'observait que des formes moyennes ou légères, et que des taux supérieurs à 25 % ne correspondaient qu'à des formes légères ou frustes.

Basé sur ces 3 éléments, le pronostic a une certaine valeur quand il s'agit de prévoir la **répétition des hémorragies, leur abondance, le nombre des atteintes articulaires et l'importance de leurs séquelles**. Mais la **mortalité** ne dépend pas de la gravité de l'évolution : elle échappe à toute prévision, et si l'on ne craignait pas le paradoxe, on pourrait se demander si les formes légères ou frustes ne sont pas celles qui exposent le plus le sujet à la mort, parce qu'il est moins impotent, moins surveillé, moins raisonnable que le sujet gravement atteint, et risque plus d'être traumatisé ou opéré inconsidérément.

IV. — TRAITEMENT

Nous ne discuterons pas toutes les modalités des traitements symptomatiques, mais seulement celles du traitement correcteur, qui comporte l'usage du sang et de ses dérivés.

— **Le Sang frais**, peut être largement utilisé comme dans l'hémophilie A, dans le cas où d'abondantes hémorragies soustraient

une masse sanguine importante. Mais il importe, dans l'hémophilie B comme dans l'hémophilie A, de recourir à des doses importantes, si l'on veut obtenir une correction valable : dans les cas où le taux de facteur B est particulièrement abaissé, il faudrait prévoir au moins un litre et demi de sang pour corriger.

— **Le Plasma frais**, présente l'avantage sur le sang frais de pouvoir apporter le facteur antihémophilique B sous un volume deux fois moindre : l'effet correcteur chez l'hémophile B adulte nécessite au moins 750 cm³ à 1 litre de plasma.

— **Le Plasma conservé**, paraît longtemps doué des mêmes vertus que le plasma frais quand il s'agit de traiter l'hémophile B, alors que très rapidement il n'a plus d'effet sur le plasma de l'hémophile A.

— **Le Plasma sec lyophilisé**, peut être actif dans l'hémophilie B, même si la lyophilisation n'a pas été pratiquée dans les 24 heures qui suivent le prélèvement.

— **La Fraction IV ou III + IV de Cohn**, précipitée par l'alcool à — 5°, si elle n'apporte pas de facteur antihémophilique A apporte par contre la majorité du facteur B qui s'y trouve concentré comme l'a montré Aggeler.

— **La fraction P.P.S.B.** (Soulier), est obtenue à partir d'un sang prélevé sur résine; dont on adsorbe la prothrombine, la proconvertine, le facteur Stuart et le facteur B par du phosphate tricalcique; l'éluat de phosphate tricalcique est ensuite précipité par l'alcool, et le précipité redissout et filtré apporte à l'état concentré ces 4 facteurs. Le facteur B s'y trouve concentré au 1/10°, si bien que 80 cm³ de cette fraction peuvent suffire à corriger le plasma d'un hémophile B. Les essais de cette fraction par Soulier et ses collaborateurs dans quelques cas d'hémophilie B, sont assez encourageants.

— La globuline antihémophilique (fraction I de Cohn) est, par contre dénuée de facteur B et inopérante dans l'hémophilie B comme nous avons pu le vérifier.

— **La valeur de la correction du Plasma d'hémophile B** mérite d'être considérée : on a souvent dit que l'hémophilie B était plus facile à corriger que l'hémophilie A.

En réalité la **quantité du plasma à injecter** dépend, comme pour l'hémophilie A, du taux du facteur correspondant dans le plasma de l'hémophile à transfuser. Comme il y a, dans l'hémophilie B, proportionnellement plus de cas frustes et de taux élevés de thromboplastine formée, on peut dire qu'en moyenne la quantité de plasma à transfuser est un peu moindre.

La **durée de l'effet correcteur** est classiquement plus longue dans l'hémophilie B où elle pourrait durer une semaine, que dans l'hémophilie A où elle ne dépasse pas quelques jours. Nos cas personnels ne nous ont pas montré de correction aussi durable et nous avons jugé utile de retransfuser tous les jours certains de nos hémophiles B qui saignaient. Néanmoins, comme il est des cas où l'effet correcteur peut se prolonger une semaine, nous n'accordons de valeur à un bilan de coagulation chez un hémophile B que s'il est pratiqué plus de 8 jours après la dernière transfusion sanguine.

Mais c'est surtout dans la comparaison des **effets correcteurs des transfusions de fractions plasmatiques** qu'apparaît l'avantage de l'hémophilie B, car la fraction P.P.S.B. apporte à l'hémophile B un facteur B 10 fois concentré, alors que la fraction I de Cohn n'apporte à l'hémophile A qu'un facteur A 2 ou 3 fois concentré. L'usage d'injections de fraction P.P.S.B. une à 2 fois par semaine permettra-t-il de réaliser un traitement de fond de l'hémophilie, ou verra-t-on cet espoir déçu par l'apparition d'anticoagulants circulants? Il est encore trop tôt pour le dire, mais cette perspective mérite d'être ouverte si l'on veut tirer des conclusions pratiques de la notion d'autonomie de l'hémophilie B.

CONCLUSIONS

I. — C'est en 1952 qu'Aggeler aux Etats-Unis décrit la déficience en P.T.C. et Miss Biggs en Angleterre la Christmas disease, dénommée en 1953, Hémophilie B par Soulier et Déficience en facteur IX par Koller. Le facteur antihémophilique B qui fait défaut à ces malades est une Béta 2 globuline, stable et adsorbable par le sulfate de baryum, différente par toutes ses propriétés de la globuline antihémophilique ou facteur A; mais un paradoxe veut que rien ne permette apparemment ni cliniquement ni génétiquement de distinguer l'hémophilie B de l'hémophilie A, si ce n'est que, statistiquement, elle serait plus atténuée et quatre fois moins fréquente.

II. — Nous avons cru intéressant de présenter, en les résumant, les observations de 50 hémophiles B, examinés à Lyon, au laboratoire d'hématologie de l'Institut Pasteur et provenant soit du recrutement régional des consultations de l'Hôpital Edouard-Herriot, soit du recrutement national de l'Ecole de Montain (Jura).

III. — Cliniquement, un caractère familial a été mis en évidence dans 36 cas sur 50, et la transmission par la mère prouvée dans 29 cas. Toutes les hémorragies extériorisées peuvent être observées, mais elles sont relativement moins fréquentes que les ecchymoses, les hématomes et les hémarthroses. L'évolution nous a permis de décrire 4 formes cliniques, graves, moyennes, légères et frustes.

IV. — Hématologiquement, une étude systématique des bilans de coagulation nous a conduit à comparer les tests globaux perturbés et à considérer que la thromboélastographie était un peu plus sensible que le test de tolérance à l'héparine pour dépister l'hypocoagulabilité. Nous avons surtout insisté sur les tests spé-

cifiques, préférant pour sa plus grande spécificité, le test de la génération de la thromboplastine au test de la consommation de la prothrombine dans le sérum. Nous n'avons trouvé qu'à titre exceptionnel des anticoagulants circulants.

V. — Une comparaison de 50 hémophiles B et de 186 hémophiles A, nous a permis de vérifier que les deux diathèses offraient les mêmes caractères génétiques et qu'on y observait les mêmes hémorragies; mais l'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A, on y voit moins d'hématuries, moins d'hémorragies digestives, moins d'hématomes et moins d'hémarthroses; la gamme des formes évolutives est la même dans les deux diathèses, mais les formes légères et frustes sont majoritaires dans l'hémophilie B alors que ce sont les graves et les moyennes qui sont les plus nombreuses dans l'hémophilie A. Biologiquement, le taux moyen de thromboplastine formée est de 9 % dans l'hémophilie B et seulement de 3 % dans la A; mais tous les taux sont possibles de 0 à 50 % dans les 2 diathèses.

VI. — Le Diagnostic de l'hémophilie B ne peut être qu'évoqué cliniquement; c'est au bilan de coagulation qu'on demandera la mise en évidence de l'hypocoagulabilité et le diagnostic spécifique; le taux de thromboplastine formée permet de prévoir un peu la gravité de la diathèse; le traitement peut comporter le sang, le plasma, le sérum et des fractions plasmatiques différentes de la fraction I de Cohn.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 5 Janvier 1962

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKENBACH (Von W). — Angiohäophilie A und B. Proc. 6^e Cong. Europ. Soc. Hemat. (Copenhagen), 649, 1957.
- AGGELER P.M., WHITE S.G., GLENDENING M.B., PAGE E.P., LEAKE I.B. and BATES G. — Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency : a new disease resembling haemophilia. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 79 : 692, 1952.
- AGGELER P.M., WHITE S.G. and SPAET T.H. — Deuterohaemophilia : plasma thromboplastin factor B deficiency. Blood, 9 : 246, 1954.
- AGGELER P.M., SPAET T.H., WHITE S.G., LOWELL A. and JOHNSON F. — Purification of Plasma thromboplastin factor B. Revue d'hem., 9 : 447, 1954.
- AGGELER P.M., SPAET T.H. and EMERY. — Purification of plasma thromboplastin factor B (PTC) and its identification as a Béta 2 globulin. Science, 119 : 806, 1954.
- AMATO M. e CAMERA A. — Contributo alla conoscenza di una nuova malattia amorragica analoga alla emophilia. La Pediatria n° 5 : 6, 1953.
- AMATO M., BAFFI V e CAMERA A. — Diagnostica della malattia emorragica da deficit di P.T.C. Atti primo Simp. GENOVA, 1953.
- AMATO M., BAFFI V. e CAMERA A. — Indagini sui familiari di bambini con malattia emorragica da deficienza di fattore thromboplastinico B (PTC). La Pediatria n° 9 : 10, 1954.
- AMATO M. e CAMERA A. — Sulla terapia sostitutiva della malattia emorragica da deficienza di fattore tromboplastinico B (PTC). La pediatria n° 3, 1955.
- BARROW E.M., BULLOCK W.R. and GRAHAM J.B. — A study of the carrier state for plasma thromboplastin component deficiency, utilizing a new assay procedure. Journ. Lab. Clin. Med., 55, n° 6 : 936, 1960.

- BEAUMONT J.L., CAYLA A., DUPIN H. et BERNARD J. — Syndrome hémorragique congénitale dû au défaut d'un facteur plasmatique prothromboplastinique différent du facteur antihémophilique (Hémophilie B). *Le SANG*, 24 : 488, 1953.
- BELL W.N. and ALTON H.G. — Christmas disease associated with factor VII deficiency. Case report with family survey. *Brit. Med. Journ.* Vol. I., p. 330, 1953.
- BELLEVILLE J. — La génération de la thromboplastine. Thèse Lyon, 1962 (à paraître).
- BERGSAGEL D.E. — The role of calcium in the activation of the Christmas Factor. *Brit. Journ. Haemat.*, 1 : 2, 1955.
- BERGSAGEL D.E. and BIGGS R. — The Christmas Factor. V^e Cong. Soc. Inter. Hemat. Paris, 1954 et *Rev. Hematol.*, 10 : 354, 1953.
- BERGSAGEL D.E., SETNA S.S., CARTWRIGHT G.E. and WINTROBE M.M. — Mild PTC deficiency occurring in two brothers. *Blood*, 9, 866, 1954.
- BERNARD J. et BEAUMONT J.L. — Diagnostic différentiel de l'hémophilie. *Rev. Praticien*, 6 : 2323, 1956.
- BIDWELL E. — The purification of bovine antihaemophilic globulin. *Brit. Journ. Haemat.*, 1 : 35, 1952.
- BIGGS R. and DOUGLAS A.S. — The thromboplastin generation test. *Journ. Clin. Path.*, 6 : 23, 1953.
- BIGGS R. and MACFARLANE R.G. — Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *Brit. Journ. Haemat.*, 4 : 1, 1958.
- BIGGS R., DOUGLAS A.S., MACFARLANE R.G., DACIE J.V., PITNEY W.R., MERSKY C. and O'BRIEN J.R. — Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia. *Brit. Med. Journ.*, 2 : 1378, 1952.
- BIGGS R., DOUGLAS A.S. and MACFARLANE R.G. — The formation of thromboplastin in human blood; the initial stages of blood coagulation; the action of thromboplastic substance. *Journ. Phys.*, 119 : 89, 1953.
- BIGGS R. and MACFARLANE R.G. — Diagnostic of the Haemophilioid states. *Acta Haemat.*, 20 : 118, 1958.

- BIRK G. — Zur Therapie der Hämophilie B. *Klin. Wschr.*, 36 : 240, 1958.
- BLATRIX C. et SOULIER J.P. — Préparation d'une fraction riche en prothrombine, proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B. *Pathol. et Biol.*, 7 : 2477, 1959.
- BOLTON F.G. and CLARKE J.E. — A method of assaying Christmas factor; its application to the study of Christmas disease. *Brit. Journ. Haemat.*, 5 : 396, 1959.
- BOND T., CELANDER D. and GUEST M. — The detection of Plasma thromboplastin component deficiency carriers. *Feder. Proc.* 18 : 14, 1959.
- BRINHOUS K.M., LANGDELL R.D., PENICK G.D., GRAHAM J.B. and WAGNER R.H. — Newer approaches to the study of Haemophilia and haemophilioid states. *J.A.M.A.*, 154 : 6, 1954.
- BRIZARD C. — Progrès réalisés dans le contrôle des traitements de l'hémophilie. Thèse Lyon, 1951-1952.
- BROICHER H., EGLI H., KESSEYER K. and OBERHOFFER G. — Über die bedeutung gerinnungsphysiologischer untersuchungen bei akuten und chronischen lebererkrankungen. *Deut. Archiv. Klin. Med.*, 205 : 292, 1958.
- CAGNAT R. — Contribution à l'étude de l'hémophilie B. Thèse de Paris, 1955.
- COLLINS I.S. and FERRIMAN D.G. — Haemophilia-like syndrome from anticoagulants affecting the production of thromboplastin. *Lancet*, 2 : 712, 1952.
- COMBRISSEON-LE BOLLOCH A., DEBRAY J. et BENHAMOU J.P. — Déficit en facteur antihémophilique B associé à un allongement du temps de saignement. *Le Sang*, 28 : 137, 1957.
- COOK I.A. — Mild haemophilia and Christmas disease : a laboratory study. *Scott. Med. Journ.*, 5 : 323, 1960.
- COOK I.A. and DOUGLAS A.S. — Demonstrable deficiency of Christmas factor in two sisters. *Brit. Med. Journ.*, 5171 : 479, 1960.
- CRAMER R., FLUCKINGER P., GASSER C., KOLLER F., LOELIGER A. and MATTER M. — Haemophilia B. two cases of haemophilia B due to a new clotting factor (Christmas factor). *Acta Haemat.*, 10 : 65, 1953.
- CROIZAT P., REVOL L. et FAYRE-GILLY J. — Hémophile. *Enc. Méd. Chir. Sang*, 13022; F 10, 1954.

- DEUTSCH E. — Verschiedene formen der hämophilic. Tromb. et Diath. haemor., 1 : 1, 1957.
- DEUTSCH E., KUNDRATITZ K., JURKA J. and SCHADEN W. — Zur problematik der Diagnose und Differentialdiagnose der P.T.C. Deficiency (Christmas Disease). Arch. Kinderh., 148 : 115, 1954.
- DIDISHEIM P., FERGUSON J.H. and LEWIS J.H. — Haemostatic data in relatives of haemophilicas A and B. Arch. Intern. Med., 101 : 347, 1958.
- EPSTEIN B. — Christmas disease. Afric. Med. Journ., 28 : 95, 1954.
- FANTL R. and SAWERS R.J. — Haemophilia : a syndrome under review. Investigation of alpha and beta prothromboplastin deficiencies. Austr. Ann. Med., 3 : 245, 1954.
Beta-prothromboplastin deficiency causing a haemorrhagic tendency resembling haemophilia. Med. Journ. Austral., 1 : 25, 1954.
- FIEHRER A. — Les notions récentes sur l'hémophilie B. Journ. Med. et Chir. Pratique, 1 : 128, 1957.
- FRICK P.G. — The relative incidences of antihaemophilic globulin, PTC and PTA deficiency. Journ. Lab. Clin. Med., 43 : 860, 1954.
- GEIGER M., DUCKERT F. und KOLLER F. — Quantitative bestimmungen von Faktor VIII und Faktor IX bei blutersippen. Proc. 5^e Cong. Europ. Ges. Haemat., 413, 1955.
- GOLLUB S., BOLTON H., HESSERT E. and ULIN A. — Acquired haemophilia B (report of case with diagnostic laboratory findings). Am. Med. Assoc. Journ., 171 : 1333, 1959.
- GRAHAM J.B. and BRINKHOUS K.M. — Christmas disease. Brit. Med. Journ., 97 : 953.
- GRAHAM J.G., BULLOCK W.R. and BARROW E.M. — Genetic control of the haemophiloid states : characteristics of the carrier state in PTC deficiency. Proc. VII^e Cong. Intern. Soc. Blood Transf. ROME, 1958.
- GRAHAM J.B. and GERATZ J.D. — Recent experiences with transfusion therapy in PTC. Deficiency. Proc. VII^e Cong. Intern. Soc. Blood Transf. Rome 1958.
- GRAHAM J.B., McLENDON W.W. and BRINKHOUS K.M. — Mild hemophilia : an allelic form of the disease. Amer. Journ. Med. Scienc., 225 : 46, 1953.

- GRAHAM J.B., PENICK G.D. and PRINKHOUS K.M. — Utilisation of the antihemophilic factor during clotting of canin blood and plasma. *Amer. Journ. Physiol.*, 164 : 710, 1951.
- GUAŠCH J. et TRIGNER J. — Patient de maladie de Christmas avec anticoagulants, anti-D, anti-C, et anti-PTC. *Proc. 6^e Cong. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen*, 641, 1957.
- HARDISTY R.M. — Christmas disease in a woman. *Brit. Med. Journ.*, 5026 : 1-1039, 1957.
- HENIF und KRAUS I. — Die hämophilie B und ihre Behandlung. *Deutsch. Med. Wschr.*, 81 : 1603, 1956.
- HILL J.M. and SPEER R.J. — Combined Hemophilia and PTC Deficiency. *Blood*, 10 : 137, 1955.
- HULE V. und NESPURKOVA M. — Angeborener faktor IX-Mangel (Christmas). *Ann. Paediatr.*, 186, n° 4, 1956.
- HUSER H.J., MOOR-JANKOWSKI J.K., TRUOG G. und GEIGER M. — Klinische, genetische und gerinnungsphysiologische aspekte der Hämophilie B bei den blutern von Tenna, mit einen beitrage zur genetik der gerinnungsfaktoren. *Acta Genet. Stat. Med.* Vol. 8; n° 1, 1958.
- IMRIE A.H. and CAMERON A.J. — Christmas Disease. *Glasgow Med. Journ.*, 34 : 480 1953.
- JUNG E.G. — The relative frequence of Haemophilia A and B. *Thromb. et Diathesis Haemorrh.*, 4 : 331, 1960.
- JURGENS R., and FERLING A. — Ueber den sog. prothrombinkonsumtion test bei Hämophilie und bei konstitutioneller thrombopathie. *Schw. Med. Wchn.*, 80 : 1098, 1950.
- KOLLER F., KRUSI G. and LUCHSINGER P. — Ueber eine besondere form hämorrhagischer diathese. *Schw. Med. Wchn.*, 80 : 1101, 1950.
- LARRIERU M.J., CAEN J., SOULIER J.P. et BERNARD J. — Traitement de l'hémophilie B par une fraction plasmatique riche en facteur antihémophilique B (P.P.B.). *Pathol. et Biol.*, 2507, 1959.
- LATO M. e ANTONELLI G. — L'emofilia B (malattia di Christmas) *Haematologica*, 45 : 329, 1960.
- LAVELLE J. — Christmas disease, report of a family. *Irish. Journ. Med. Sci.*, 6 : 76, 1955.

- LEROUX M. — La thromboélastographie. Thèse PARIS, 1957.
- LEWIS J.H. and FERGUSON J.H. — Haemorrhagic diathesis due to PTC deficiency. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 82 : 445, 1953.
- LEWIS J.H., FERGUSON J.H., FRESH J.W. and ZUCKER M.B. — Primary haemorrhagic diseases. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 49 : 221, 1957.
- MAC MILLIAN R.L. and BROWN K.W.G. — Christmas disease, a variant of haemophilia. *Canad. Med. Ass. Journ.*, 69 : 623, 1953.
- MARX R. — Über hämophilie und pseudo-hämophilie. *Münch. Med. Wschr.*, 101 : 881, 1959.
- MERSKY C. — The consumption of prothrombin during coagulation; defect in haemophilia and thrombocytopenic purpura. *Journ. Clin. Pathol.*, 3 : 301, 1950.
- MERSKY C. — Haemophilia associated with normal coagulation time. *Brit. Med. Journ.*, 1 : 906, 1951.
- MERSKY C. and MACFARLANE R.G. — The female carrier of haemophilia. A clinical and laboratory study. *Lancet*, 260 : 487, 1951.
- MOOR-JANKOWSKY J.K., HUSER J. and GEIGER M. — Hämophilie B in the wide-spread kindred of TENNA haemophiliacs. *Proc. 6^e Cong. Europ. Soc. Haemat. Copenhagen*, 2 : 637, 1957.
- MOOR-JANKOWSK J.K., TRUOG G. und HUSER H.J. — Der bluterstamm von TENNA und seine nachkommen (mêmes références).
- MUSTARD J.F. — The serum defect in Christmas disease. *Acta Haematol.*, 21 : 321, 1959.
- NOUR-ELDIN F. and WILKINSON J.F. — Factor VII deficiency with Christmas disease in one family. *Lancet*, 1 : 7084, 1173, 1959.
- NOUR-ELDIN F. and WILKINSON J.F. — A hitherto unknown blood clotting defect in haemophilic and Christmas disease. *Nature, London*, 180 : 990, 1957.
- NOUR-ELDIN F. and WILKINSON J.F. — Bridge anticoagulant; a hitherto unrecognized blood clotting inhibitor in haemophilic and Christmas disease plasma. A simple method for its demonstration. *Brit. Journ. Haemat.*, 4 : 38, 1958.

- NOUR-ELDIN F. — Telangiectasia and Christmas factor deficiency. *Thromb. et Diath. Haemat.*, 5 : 93, 1960.
- O'BRIEN J.R. — Un inhibiteur dans la maladie de Christmas. *Rev. Hematol.*, 12 : 294, 1959.
- OTTOLANDER (den) G.H. and HOORWEG P.G. — De frequentie van haemophilia A en B. *Nederl. T. Geneesk.*, 99 : 2037, 1955.
- PAVLOVSKY A. — Contribution to the pathogenesis of haemophilia. *Blood*, 2 : 185, 1947.
- PONS E.R. and De TORREGROSA. — Haemorrhagic diathesis due to a circulating anticoagulant. *BLOOD*, 7 : 20 à 30, 1952.
- POOLE J.C.F. — A haemorrhagic state resembling haemophilia. *LANCET*, 1 : 122, 1953.
- PROU-WARTELLE O. et SOULIER J.P. — Fractions de plasma humain riches en facteur IX (facteur anti-hémophilique B). *Pathol. et Biol.*, 7 : 2499, 1959.
- QUICK A.J. — The physiology and pathology of haemostasis. (Lea and Fibiger - Philadelphia), 1951.
- QUICK A.J. — The thromboplastinogen activity time test. *Thromb. and Diath. Haem.*, 1 : 9, 1957.
- QUICK A.J. — The nature of the clotting defect in haemophilia B. *Proc. 7 th Cong. Soc. Inter. Haemat. Rome*, 190, 1958.
- QUICK A.J. and HUSSEY C.V. — Haemophilia : clinical and laboratory observations relative to the diagnosis and inheritance. *Amer. Journ. Med. Scienc.*, 223 : 401, 1952.
- QUICK A.J. and HUSSEY C.V. — Haemophilia B (PTC deficiency, or Christmas disease). *Arch. Internal Med.* vol. 103 : 762, 1959.
- RAMOT B., ANGELOPOULOS B. and SINGER K. Variable manifestations of plasma thromboplastin component deficiency. *Journ. Lab. Clin. Med.* 1 : 80, 1955.
- RAPPAPORT S.I. — Survey of large haemophilic population. *Proc. 6 th Cong. Intern. Soc. Haem. Boston*, 1956. Grune et Strallon Edit. New-York.

- RATNOFF O.D. and MARGOLIUS A. — On the epidemiology of haemophilia and Christmas disease. *New England Journ. Med.*, 256, n° 18, 1957.
- REED C.S.H. — Christmas disease. *Austr. Ann. Med.*, 4 : 3, 1955.
- REMDE W. — Thrombozytenfunktionsstörungen bei hämophiliekranken. *Transact. 6^e Cong. Europ. Soc. Hemat.* 579. Copenhagen, 1957.
- REVOL L., FAVRE-GILLY J., BRIZARD C. et BOREL-MILHET M. — L'hémophilie; quelques données récentes d'après 30 observations. *Jour. Méd. Lyon*, 32 : 205, 1951.
- ROSENTHAL M.C. — Deficiency in plasma thromboplastin component. *Amer. Med. Journ. Vol.* 24 : 910, 1954.
- ROSENTHAL M.C. and SANDERS M. — Plasma thromboplastin component deficiency : study on its inheritance and therapy. *Amer. Jour. Med.*, 16 : 153, 1954.
- ROSENTHAL R.L. — Haemophilia and haemophilia like diseases caused by deficiencies in plasma thromboplastin factors, antihæmophilic globulin (AHG), plasma thromboplastin component (PTC) and plasma thromboplastin antecedent (PTA). *Amer. Journ. Med.*, 17 : 57, 1954.
- ROSENTHAL R.L., DRESKIN O.H. and ROSENTHAL N. — New hæmophilia like disease caused by a third thromboplastin factor. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 82 : 171, 1953.
- ROSIN S., MOOR-JANKOWSKI J.K. und SCHNEEBERGER M. — Fertilität im bluterstamm von Tenna. 17 Jb. Schw. Ges. Verebungsforsch, 1957.
- SCHULMANN I. and SMITH C.H. — Haemorrhagic disease in an infant due to deficiency of a previously undescribed clotting factor. *Blood* 7 : 794, 1952.
- SCHWICK G. — Über die differentierung von hämophilie A und B. *Clin. Wchschr.*, 32 : 171, 1954.
- SINGER K., MOND D., HYMAN J. and LEVY R.C. — Circulating anti-coagulants in hæmophilia and hæmophilia-like diseases. *Blood*, 5 : 1135, 1950.
- SINGER K. and RAMOT B. — Pseudohæmophilia type B. *Arch. Internal Med.* 97 : 715, 1956.

- SJOLIN K.E. — Classical haemophilia (A.H.G. deficiency) and Christmas factor (P.T.C. deficiency) as Simultaneous defects. *Acta Med. Scand.*, 159 : 7, 1957.
- SJOLIN K.E. and VIDEBAEK A. — Christmas factor deficiency and decreased capillary resistance in a female with haemorrhagic diathesis. *Dan. Med. Bull.*, 3 : 85, 1956.
- SISE H.S., KIMBALL D.M. and ADAMIS D. — Plasma thromboplastin component deficiency produced by prolonged administration of prothrombopenic anticoagulants. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 89 : 81, 1955.
- SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. — Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie; dosage des facteurs antihémophiliques A et B. *Le sang*, 24 : 205, 1953.
- SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. — Differentiation of hemophilia in two groups. *New Engl. Journ. Med.*, 249 : 547, 1953.
- SOULIER J.P. et LARRIEU M.J. — Déficit en facteur antihémophilique B avec allongement du temps de saignement. *Le sang*, 28 : 138, 1957.
- SPAET T.H., KINSELL B., BEHRING H.M. and AGGELER B.M. — Atypical blood clotting patterns in haemophilia. *Stanford Med. Bull.*, 11 : 118, 1953.
- STEFANINI M. — Hemophilia : specific entity or syndrom? *Blood*, 9 : 273, 273, 1954.
- STEIN H.B. and ABRAHAM O.L. — Combined mild PTC and Factor VII deficiencies. *South Afr. Journ. Med. Scienc.*, 1 : 13, 1955.
- THOUVEREZ J.P. et FAVRE-GILLY J. — Intérêt de la thromboélastographie dans l'hémophilie et les pseudo-hémophilies par anticoagulant. *Presse Méd.*, 1959.
- THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J. et FAVRE-GILLY J. — Intérêt du test de la génération de la thromboplastine dans le contrôle des transfusions chez l'hémophile. *Proc. 3^e Cong. Nat Transf. Sang*, 25, 1960.
- TOCANTINS L.M. — Haemophilic syndroms and haemophilia. *Blood*, 9 : 281, 1954.

- TORREGROSA (de), ORTIZ A. and de RIVIERA K.R. — Haemorrhagic diathesis owing to absence of plasma thromboplastin component. *Amer. Journ. Clin. Path.*, 24 : 7, 1954.
- VAN CREVELD S. and PAULSSEN M.M.P. — Haemorrhagic diathesis due to absence of Christmas factor. *Lancet*, 1 : 823, 1953.
- VANDEBROUKE J., VERSTRAETE M. et VERWILGHEN. — Possibilités d'hémophilies de différents types dans une même famille. *Proc. 5^e Cong. Soc. Europ. Hémat. Fribourg*, 1956, p. 417.
- VERSTRAETE M., et VANDERBROUCKE J. — Etude sur l'hémophilie; présentation de 4 nouveaux cas d'hémophilie B. *Rev. Belge Path. Méd. Exper.* t. XXIII : 201, 1953.
- VERSTRAETE M. and VANDERBROUKE J. — Deficient thromboplastin formation in man. *Amer. Journ. Med.*, 22 : 624, 1957.
- WARTELLÉ O. — Préparation d'un réactif artificiel permettant de doser le facteur antihémophilique B. *Rev. Hémat.*, 13 : 1, 1958.
- WIENER A.S. — Christmas disease. *Brit. Med. Journ.*, 1 : 559, 1953.
- WHITE A.G., AGGELER P.M. and GLENDENING M.B. — Plasma thromboplastin component (PTC); a hitherto unrecognised blood coagulation factor. Case report of PTC deficiency. *Blood*, 8 : 101, 1953.
- YOSHIDA K., UMEGAKI K. and FUKUI H. — Haemorrh. diath. due to a deficiency of plasma thromboplastin component. *Acta Haematol. Japon.*, 18 : 511, 1956.
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER. — NOTIONS ACQUISES SUR L'HÉMO- PHILIE B	9
I. — Historique	9
1 ^o) Démembrement de l'hémophilie	9
2 ^o) Autonomie de l'hémophilie B	11
II. — Le Facteur antihémophilique B	15
1 ^o) Propriétés physico-chimiques	15
2 ^o) Procédés d'isolement et de purification	17
3 ^o) Méthodes de dosage	18
4 ^o) Son rôle dans la coagulation sanguine	19
III. — Les déficiences en Facteur B	21
1 ^o) Conséquences biologiques de sa diminution	21
2 ^o) Conditions cliniques de sa diminution	23
3 ^o) Traitement des déficits en Facteur B	25
CHAPITRE II. — OBSERVATIONS	27
CHAPITRE III. — ÉTUDE CLINIQUE DE L'HÉMOPHILIE B	65
I. — Les antécédents familiaux	65
II. — Les modes de début	66
III. — Les hémorragies extériorisées	68
IV. — Les hémorragies intra-tissulaires	73
V. — Evolution de l'hémophilie B	78
CHAPITRE IV. — ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'HÉMOPHILIE B	81
I. — Les tests normaux	81
II. — Les tests globaux perturbés	82
1 ^o) Le temps de coagulation	82
2 ^o) Le temps de Howell	83
3 ^o) Le test de tolérance à l'héparine in vitro	84
4 ^o) Le thromboélastogramme	85

III. — Les tests spécifiques perturbés	88
1 ^o) La Consommation de prothrombine dans le sérum...	88
2 ^o) Le test de génération de thromboplastine.....	89
IV. — Recherche des anticoagulants circulants. Essais de correction in vitro et in vivo	93
CHAPITRE V. — ÉTUDE COMPARATIVE DES HÉMOPHILIES A ET B	97
I. — Etude comparative clinique	98
II. — Etude comparative biologique	104
III. — Conclusions tirées de ces comparaisons	112
CHAPITRE VI. — DIAGNOSTIC, PRONOSTIC ET TRAITEMENT....	115
I. — Diagnostic Positif	115
II. — Diagnostic Différentiel	118
III. — Pronostic	120
IV. — Traitement	121
CONCLUSIONS	125
BIBLIOGRAPHIE	127
